FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965

THÈSE

N° 390

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre GOIRAN
né le 10 Novembre 1932, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS DU LYNESTRENOL SUR LA MUQUEUSE UTÉRINE

Étude au microscope optique et électronique

Président : M. Fr. LEPAGE, Professeur

COPYCIS - 9, AVENUE PORTE DE LA PLAINE - PARIS 15e 842-35-60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545806_0007

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre GOIRAN
né le 10 Novembre 1932, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS DU LYNESTRENOL SUR LA MUQUEUSE UTÉRINE

Étude au microscope optique et électronique

Président : M. Fr. LEPAGE, Professeur

COPYCIS - 9, AVENUE PORTE DE LA PLAINE - PARIS 15e 842-35-60

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère,

A ma Soeur,

A ma Famille,

A mes Amis,

A Monsieur le Professeur LEPAGE

Professeur de Clinique Obstétricale

à la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous a accueilli avec une grande bienveillance.

En remerciement de l'honneur qu'il nous a fait

en acceptant la présidence de cette thèse.

A mon Maître, Monsieur le Professeur Agrégé ROBEY

Gynécologue - accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Il nous a inspiré ce travail et nous a guidé dans son élaboration.

Pendant notre Internat, il nous a conseillé et aidé avec la plus grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici la marque de notre fidélité et de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. de BRUX

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Anatomo - Pathologiste de l'Hôpital Boucicaut.

Avec son amabilité coutumière il a bien voulu interpréter toutes les coupes de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements sincères et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur MERGER

Il nous a initié à l'obstétrique. Sa grande expérience clinique, son enseignement quotidien, sa bienveillance à notre égard, lui ont acquis notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur VARANGOT

Nous tenons à lui exprimer notre profonde et respectueuse reconnaissance pour tout ce que nous avons appris auprès de lui.

A Monsieur le Professeur HUGUIER

Nous lui devons notre formation chirurgicale. Il nous a guidé avec patience et nous a montré ce que devait être l'acte chirurgical parfaitement exécuté.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur POILLEUX

Il a parfait notre éducation chirurgicale. Il nous a enseigné, dirigé et aidé avec sûreté et amabilité.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé THOYER-ROZAT

Sa maîtrise chirurgicale est pour nous un exemple. La clarté de son enseignement nous fut précieuse.

En témoignage de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur SYLVAIN BLONDIN

Il nous a offert une hospitalité cordiale à notre retour des armées.

Qu'il trouve ici une preuve de notre reconnaissance pour son enseignement minutieux et précis.

A Monsieur le Professeur DENOIX

En témoignage de notre reconnaissance pour avoir accepté de nous accueillir prochainement dans son service.

A Monsieur le Docteur CLAISSE

Pendant un an il nous a appris à aimer et comprendre la Médecine.

En témoignage de notre gratitude et de notre respect.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT INSTRUIT ET GUIDE AU COURS DE NOTRE INTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé G. CERBONNET
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur Agrégé A. GRANJON
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur Agrégé J. SENEZE
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur Agrégé H. ROBERT

Monsieur le Professeur Agrégé J. LEVY

Monsieur le Docteur R. AUROUSSEAU
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur R. GIRAUD
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur R. HERVE
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

../...

Monsieur le Docteur C. FRILEUX

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur H. LARRIEU

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur LACOUR

Au Docteur P. SIMON et à Mademoiselle M. ANCLA,

En témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES EN EXTERNAT

Monsieur le Professeur P. MOULONGUET

Monsieur le Docteur POUMAILLOUX

Monsieur le Professeur BOULIN (In Memoriam)

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Professeur GARCIN

Monsieur le Docteur MARQUEZY

Monsieur le Professeur LAPLANE

Monsieur le Professeur LANTUEJOUL (In Memoriam)

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

I - INTRODUCTION -

En 1929, CORNER et ALLEN préparèrent des extraits lutéiniques purifiés qui reproduisirent le phénomène de la dentelle utérine chez la femelle castrée ; ils donnèrent le nom de progestérone au principe actif contenu dans ces extraits.

En 1934, BUTENANDT établit la structure chimque de la Progestérone et réalise la synthèse de cette hormone à partir du stigmastérol.

En 1936 et 1937, on constate que certains androgènes sont susceptibles d'exercer des effets progestatifs chez l'animal : méthyltestostérone, méthyl déhydrotestostérone, éthyl déhydrotestostérone, méthy androstanediol, éthyl androstanediol chez la lapine (Klein et Parkes), proprionate de testostérone chez la lapine, la guenon (Klein, Courrier et Cohen - Solal ; Hartman ; Zuckerman ; Mac Keown et Zuckerman, Nilson et Gallagher ; Deanesly et Parkes) et la rate (Korenchevsky et Hall). Mais les doses nécessaires pour obtenir cette action étaient très élevées (20 à 200 fois celles de la progestérone) et sans signification physiologique.

En 1938, Inhoffen et Hohlweg réalisent la synthèse de la 4 pregnene - 20 ine-17 ol-3one ou 17 alpha éthynil-testostérone encore dénommée éthisterone, qui permet également de reproduire l'action de la progestérone sur la muqueuse utérine tout en étant active par voie orale ; c'était là le fait nouveau. Son activité est environ le 1/7 ou le 1/10 de la progestérone. Bien plus, Stolte, en 1940, reproduit avec ce principe le déciduome chez le rat et Courrier et Jost, en 1939 obtiennent le maintien de la gestation chez la lapine castrée. Malheureusement, la pregnene - ine - ol - one est douée d'une activité androgène importante ; elle agit sur le développement de la vésicule séminale du rat castré (Courrier et Jost ; Emmens et Parkes) et détermine des phénomènes d'hermaphrodisme chez les embryons nés de femelles gravides traitées. (Courrier et Jost 1942 ; Jost 1947). La pregnene-ine-ol-one a néanmoins été utilisée en pathologie humaine ; il en a

résulté notamment des cas d'hermaphrodisme chez les enfants de femmes gravides ainsi traitées (Wilkins). Par la suite, on devait aboutir à l'obtention d'un nombre sans cesse croissant de principes progestatifs ou dits tels en s'engageant dans des voies fort différentes.

Certains de ces principes dérivent du noyau Pregnane et doivent être considérés comme des progestatifs vrais ; ils ont été obtenus à peu près pendant la même période. Les uns sont des esters de l'hydroxyprogestérone préparée par Junkmann en 1954. Les plus intéressants sont le caproate d'hydroxyprogestérone (Robey et Piaux ; Allen) et l'heptylate d'hydroxyprogestérone ; ce sont des produits injectables à action retard. Les autres sont des dérivés halogénés de la progestérone ou de la rétroprogestérone (Westerhof et Reerink) ; ils sont généralement actifs par voie buccale et leur activité paraît d'une manière générale supérieure à celle de l'hormone elle-même.

D'autres principes dérivent au contraire de la testostérone. La testostérone, outre son action principale virilisante, est douée d'un pouvoir anabolisant. On avait donc cherché si l'on pouvait dissocier partiellement ces deux effets, c'est-à-dire obtenir des dérivés androgéniques dont l'action anabolisante soit identique et dont l'action virilisante soit faible. Plusieurs dérivés furent ainsi obtenus : méthyltestostérone, méthylandrostenediol, androstane-ol-one et méthyl-hydroxy-androstene-one. Le plus intéressant fut la 19 nortestostérone qui ne possède pas de radical méthyl sur le carbone 19, son pouvoir anabolisant est 10 fois plus puissant que ses propriétés virilisantes. Son dérivé éthyl, la 17 éthyl-19 Nortestostérone est encore plus actif puisque son pouvoir anabolisant est 17 fois plus puissant que le pouvoir virilisant. Or ce corps s'est avéré avoir une action voisine de la progestérone sur la muqueuse utérine ainsi que certains dérivés voisins : 17 méthyl-19 Nortestostérone, 17 éthinyl 19 Nortestostérone et 17 éthinyl 5-10 oestrene-ol-one. On connaît maintenant un nombre très élevé de dérivés voisins. Mais ces corps peuvent aussi bien être considérés comme des dérivés du noyau oestrane. Ils exercent des actions polyvalentes parmi lesquelles on note un effet inhibiteur de la fécondabilité, variable selon les cas et d'un mécanisme discutable et un effet progestatif d'intensité très inégale. En outre, certains d'entre eux maintiennent peut-être la gestation ; leur pouvoir virilisant éventuel sur le foetus a cependant conduit la majorité des auteurs à exclure leur emploi chez la femme enceinte.

L'un des plus récents est le lynestrénol ou 17 alpha-éthinyl-17-beta-hydroxy-delta 4 oestrene ou ethinyl-oestrénol, réalisé par Madjerek, et bien étudié au point de vue pharmacodynamique par Overbeck et coll. Ce produit a été employé chez la femme en association à de faibles doses de mestranol (Ferin ; Vokaer). Le composé ainsi

obtenu ayant reçu le nom de Lyndiol. C'est l'effet de ce composé sur la muqueuse utérine de la femme qu'il nous a paru intéressant d'étudier dans ce travail.

On envisagera successivement :

- la classification chimique des progestatifs de synthèse.
- l'action de ces principes sur la muqueuse des cornes utérines de la lapine.
- l'action des principaux d'entre eux sur la muqueuse utérine de la femme.
- les effets du Lyndiol sur la muqueuse utérine de la femme en microscopie optique et électronique.

Nous devons cette étude à la collaboration des membres de la Maternité et du Laboratoire d'Anatomie-Pathologique de l'Hôpital Boucicault (Ancla, de Brux, Robey et Simon) que nous sommes heureux de remercier de leur travail et de leur bienveillance.

II - CLASSIFICATION CHIMIQUE DES PROGESTATIFS DE SYNTHESE -

Les stéroïdes à action gestagène dérivent de l'un des 3 noyaux fondamentaux suivants :

1°- LE NOYAU PREGNANE. (I)

Il est constitué par un noyau tétracyclique saturé à 17 atomes de carbone numérotés dans un ordre bien déterminé. Il s'y ajoute 2 radicaux méthyl en 10 et 13 et un groupement éthyl fixé sur la carbone 17.

2°- LE NOYAU ANDROSTANE. (II)

Il est caractérisé par l'adjonction au noyau tétracyclique à 17 atomes de carbone de 2 radicaux méthyl à 10 et 13. Ce sont les atomes 18 et 19.

3°- LE NOYAU DESTRANE. (III)

Il comporte toujours le même noyau tétracyclique mais un seul groupement méthyl fixé sur le carbone 13 (l'atome de carbone ainsi ajouté porte le n° 18).

Nous étudierons successivement les dérivés de chacun de ces noyaux fondamentaux.

1 - LES DERIVES DU NOYAU PREGNANE.

Ce sont des stéroïdes ayant en position 17 une chaîne à 2 atomes de carbone.

A - La progestérone et ses dérivés directs.

1) La progestérone (IV), hormone naturelle du corps jaune, fut découverte par BOUIN et ANCEL, puis fut isolée simultanément par ALLEN, HARTMANN, SLOTTH, et BUTENANDT. Ce dernier en établit la formule chimique et en réalisa la synthèse.

La progestérone présente une double liaison sur le cycle A en 4-5, deux fonctions Cétone, en 3 sur le noyau, et en 20

sur la chaîne latérale. Il s'agit donc d'un 20 Cétostéroïde répondant à la formule Δ 4 - Pregnène 3, 20 dione.

Plus récemment, FORBES et ses collaborateurs ont mis en évidence dans l'organisme deux autres hormones très voisines de la progestérone, la Δ 4 pregnène 3-one 20α ol (V) et la Δ4 pregnène 3-one 20 - β - ol (VI) dont l'activité biologique est inférieure à celle de la progestérone.

2) La 6 α Méthyl Progestérone (VII)

présente la même activité que la progestérone et il en est de même du dérivé 17 α méthylé.

3) L'éther cyclopentylique de l'énol en 3 de la progestérone (VIII) (Lutéovis en Italie)

est également doué de propriétés progestatives et serait actif par voie orale et parentérale.

B - La 17α Hydroxy Progestérone et ses dérivés directs.

1) La 17 α Hydroxy Progestérone (IX) est caractérisée par l'adjonction d'un Hydroxyle sur le carbone 17 en position trans.

Ce corps s'étant révélé dix fois moins actif que la progestérone n'est pas utilisé en thérapeutique. Mais l'estérification de l'Hydroxyle en 17 a donné naissance à une série de corps forts intéressants.

2) Les esters de la 17 α Hydroxy Progestérone (X)

R = (CH2)4 - CH3 : Ester CAPROIQUE

R = (CH2)5 - CH3 : Ester HEPTYLIQUE

R = (CH3) : Ester ACETIQUE.

a) L'ester Caproïque (Progestérone Retard Pharlon) s'est révélé aussi actif que la progestérone par voie parentérale mais surtout il a une durée d'action plus prolongée que l'hormone naturelle, environ 12 à 15 jours.

b) L'ester Heptylique (Hydroxy Progestérone Retard Théramex) présenterait les mêmes propriétés : "retards".

c) L'ester Acetique ou 17α Acetoxy.Progestérone est doué d'un faible pouvoir progestatif, mais il n'en est pas de même de deux de ses dérivés.

- La 6 αMéthyl - 17 α Acetoxy Progestérone (Farlutal) ou Médroxy Progestérone (XI).

Caractérisée par l'adjonction d'un radical méthyl sur le carbone 6 et se révélant active par voie orale.

- L'ester Enolique Cyclopentylique de la 17 αacétoxy Progestérone (ou Gestovis : XII) présenterait également des propriétés progestatives certaines.

C - Les dérivés halogénés de la Progestérone.

L'incorporation d'atomes de chlore, brome ou fluor dans la formule de la progestérone ou de certains de ses dérivés a donné naissance à toute une série de corps qui sont apparus doués par voie buccale de propriétés progestatives variables.

- CHAPPEL (1960) étudia comparativement les propriétés de :
  - La 17 α Bromo-Progestérone
  - La 17 α Chloro-Progestérone
  - La 6 αChloro - 17 α Bromo-Progestérone
  - La 6 αChloro - 17 α Cloro-Progestérone
  - La 1 Dehydro - 6 αFluoro - 17α Bromo Progest.

- MANAUTOU (1962) montra l'activité de certains dérivés de l'acétoxy-Progestérone comme :
  - La 6α Chloro - 17 acétoxy Progestérone
  - La 6α Fluoro - 17 acétoxy Progestérone
  - La Δ 1 - 17 acétoxy Progestérone
  - La Δ 1 - 6 Méthyl - 17 acétoxy Progestérone

- La Δ 1 - 6 Chloro - 17 acétoxy Progestérone

- La Δ 1 - 6 Fluoro - 17 acétoxy Progestérone

- RUBIO (1961) étudia la 3 - énol - éther 6 α Chloro 17 α acétoxy Progestérone.

En pratique, deux corps seulement semblent devoir actuellement retenir l'attention :

a) La 6 déhydro- 6 Chloro acétoxy Progestérone ou (Chlormadinone - XIII) qui serait un progestatif particulièrement puissant, et

b) La 1-2 α Méthylène - 6 chloro - 6 déhydro - 17 α acétoxy Progestérone ou M.C.D.A.P. (XIV) étudiée récemment par SUCHOWSKY et NEWMANN (1962) et VOKAER et KRIDELKA (1962).

D - Les Stéréoisomères de la Progestérone

Dans un autre ordre d'idée des résultats intéressants ont été obtenus en modifiant la configuration des carbones asymétriques de la Progestérone.

REERINK, SCHOLER, WESTERHOF et Coll. ont réussi à synthétiser à partir du Lumistérol des composés nouveaux qu'ils ont appelé Rétrostéroïdes.

L'atome d'Hydrogène fixé au carbone 9 est en position β tandis que le radical méthyl lié au carbone 10 est en position α, réalisant ainsi une structure inverse de celle des stéroïdes naturels.

a) La Rétro-Progestérone (XV) ou 9 β 10 α Δ4-3, 20 dione s'est révélée plus active que la Progestérone, et conserverait une activité certaine administrée par voie orale.

b) La 6 Déhydro-Rétro-Progestérone (XVI) ou Duphaston en France, ou isopregnénone s'est montrée encore plus active.

Elle est caractérisée chimiquement par l'introduction d'une double liaison sur le cycle B, en 6-7.

c) La 17 α acétoxy Rétro-Progestérone (XVI bis) et la 6 Déhydro, 17 αacétoxy Rétro-Progestérone (XVI ter) ont également été expérimentées.

E - La 19 Nor-Progestérone (XVII)

DJERASSI en supprimant le radical Méthyl fixé en 10 a obtenu un nouveau corps, la 19 Nor-Progestérone qui serait plus actif que la Progestérone mais n'est pas utilisé actuellement en thérapeutique.

11 - LES DERIVES DU NOYAU ANDROSTANE.

- La Testosterone (XVIII) dérive du noyau androstane qui subit plusieurs modifications :

- Apparition d'une fonction cétone en 3
- d'une double liaison en 4-5
- et d'un oxhydrile en position β sur le carbone 17.

Sa formule est donc : Δ Androstène 17β ol-3-one.

a) La 17 α Ethinyl Testostérone (XIX) (ou encore nommée Ethistérone, ou Pregnéninolone).

L'introduction d'un radical éthinyl en position "Trans" sur le carbone 17 (STAVELY) aboutit à un nouveau corps, l'Ethistérone qui possède certaines propriétés progestatives (COURRIER et JOST).

b) Les dérivés de la 17 α Ethinyl-Testostérone.

Plus intéressants encore sont les dérivés méthylés de l'Ethistérone.

- La 6 α Méthyl - 17 α Ethinyl Testostérone (XX)
- et surtout la 6 α - 21 α Diméthyl Ethistérone.

Spécialisée en Grande-Bretagne sous le nom de Secrostéron (XXI).

III - LES DERIVES DU NOYAU OESTRANE.

DJERASSI et collaborateurs amputèrent la formule de la Testostérone du groupement méthyl fixé sur le carbone 10 donnant ainsi naissance à la 19 Nortestostérone (XXII). Mais chimiquement parlant on peut dire que la 19 Nor Testostérone procède du noyau oestrane de la même façon que la Testostérone procède du noyau androstane. La 19 Nor Testostérone est la Δ4 oestrène 17β ol-3-one.

Quoiqu'il en soit, les dérivés de cette substance possèdent des propriétés physiologiques variables, androgéniques, anabolisantes ou progestatives.

Nous n'envisagerons que les dérivés doués d'un pouvoir gestagène.

A - Les dérivés de la 19 Nor Testostérone.

1) La 17 α Méthyl - Nor Testostérone (ou Méthyl oestrenolone ou encore appelée "Orgasteron" en France) (XXIII) est caractérisée par l'adjonction d'un groupement méthyl en position α sur le carbone 17. C'est donc la 17 α Méthyl 17 β Hydroxy Δ 4 oestrène-3-one.

2) La 17 α Ethyl Nor Testostérone (ou NILEVAR en France et U.S.A.) (XXIV)

L'adjonction d'un radical éthyl aboutit à la création de la 17 α Ethyl 17β Hydroxy Δ 4 oestrène-3-one. Cette substance est douée d'un fort pouvoir anabolisant.

3) La 17 α Ethinyl Nor testostérone (ou Norethistérone ou Noréthindrone ou NORLUTEN en France et U.S.A. ; Norlutin en Angleterre, ou Primolut en Allemagne) (XXV) est réalisée par l'adjonction cette fois, d'un radical éthinyl. C'est la 17 α Ethinyl 17 βHydroxy Δ 4 oestrène-3-one.

L'estérification de la fonction OH en 17 a aboutit à 2 substances intéressantes :

- L'ester oenanthique de la 17α Ethinyl Nor Testostérone (XXVI), et

- L'ester Acétique de la 17 αEthinyl Nor Testostérone (XXVII),

- Enfin, le Diacétate de la 17α Ethinyl 19 Nor Testostérone ou 3 β -17 αdiol-diacétate de 17α Ethinyl Δ 4 oestrène a été récemment synthétisé par KLIMSTRA et COLTON (XXVIII).

4) La 17 α Ethinyl - 17 β Hydroxy Δ5 oestrène 3-one ou Norethinodrel (XXIX) est caractérisée chimiquement par le déplacement de la double liaison du cycle A qui est maintenant en 5-10.

Dans l'Enidrel ou Enovid, le Norethinodrel est associé à une oestrogène (le dérivé méthoxylé en 3 de l'Ethinyl oestradiol).

B - LES 3 DESOXY - 19 NOR-TESTOSTERONE.

L'élimination de la fonction cétone en 3 de la 19 Nor-Testostérone aboutit à la création d'un nouveau groupe : les 3 Desoxy 19 Norstéroïdes (MADJEREK, OVERBECK et collaborateurs).

Les principales substances douées de propriétés gestagènes sont :

1) La 17 α Ethinyl - 17β Hydroxy - Δ 4 Oestrène ou Ethinyl - oestrenol ou Lynoestrenol ou Orgamétril (XXX). Notons que l'hydrogénation totale de la triple liaison aboutit au 17 α Ethinyl - Oestrenol ou Orgabolin utilisé en thérapeutique pour ses propriétés anabolisantes. Enfin, l'association à un oestrogène (Mestrenol) aboutit au Lyndiol.

2) La 17 αAllyl - 17 β Hydroxy Δ 4 Oestrène ou Allyl estrenol ou Gestanon (XXXI)

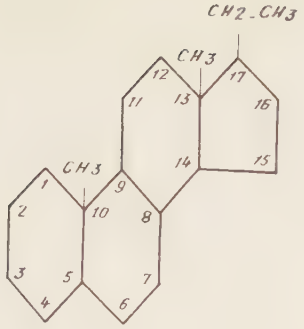
3) La 17 α Ethinyl - 6 α Méthyl - 17 B Hydroxy Δ 4 Oestrène (XXXII).

Caractérisée par l'adjonction d'un radical méthyl en position αsur le carbone 6 (MADJERECK et DE VISSER).

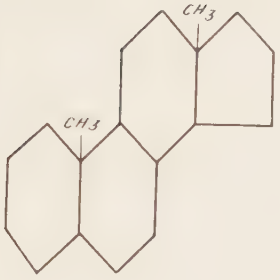
Nous venons ainsi de voir la structure chimique des principales substances gestagènes actuellement utilisées en thérapeutique.

Malheureusement cette étude ne peut être qu'incomplète car de très nombreux corps sont encore au stade d'expérimentation et la chimie de ces stéroïdes est en perpétuel remaniement.

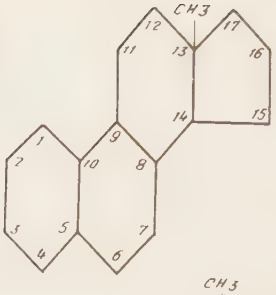
I



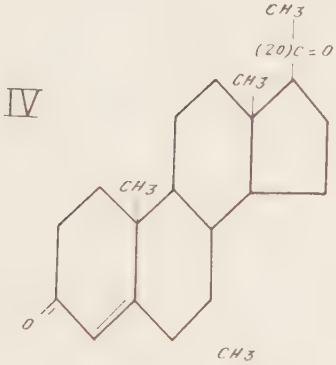
II



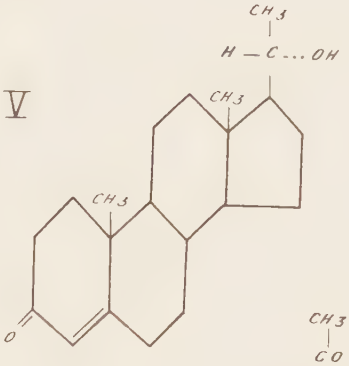
III



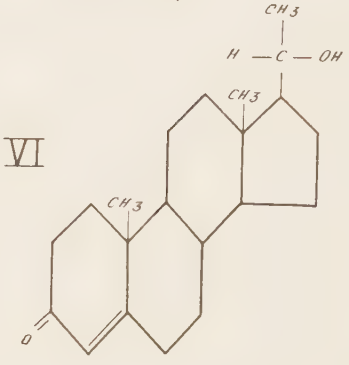
IV



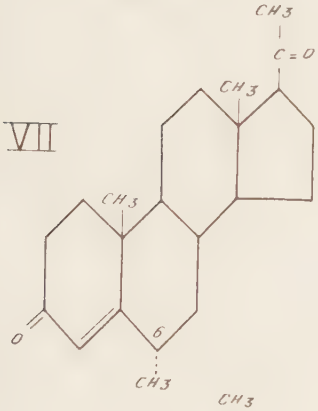
V



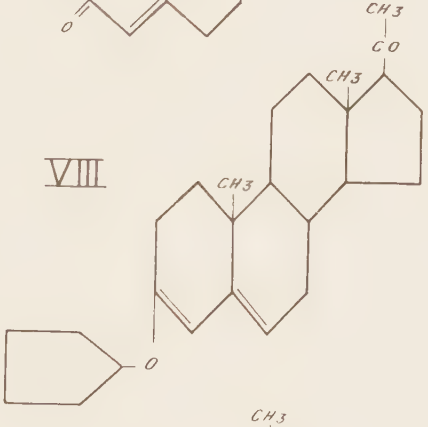
VI



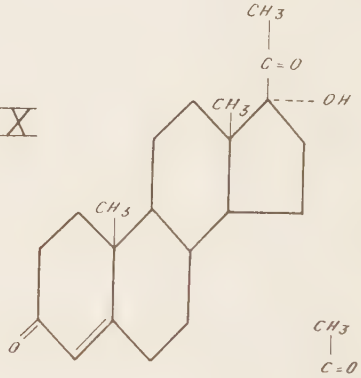
VII



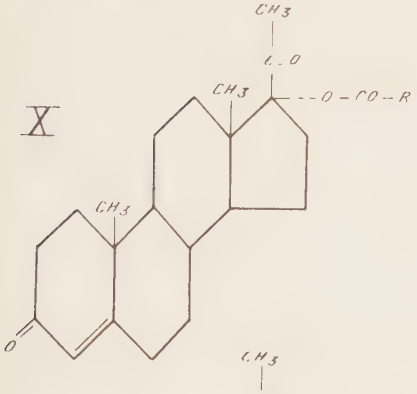
VIII



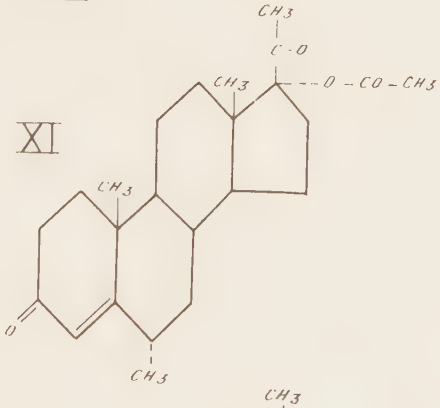
IX



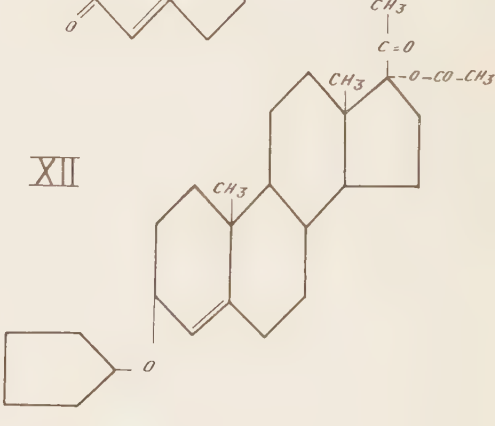
X



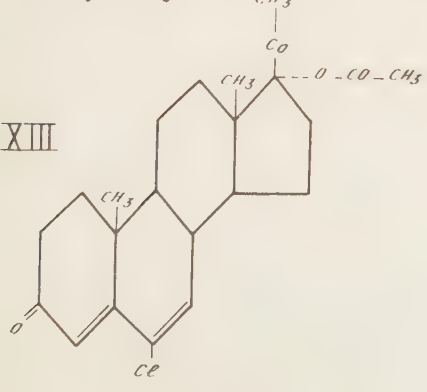
XI



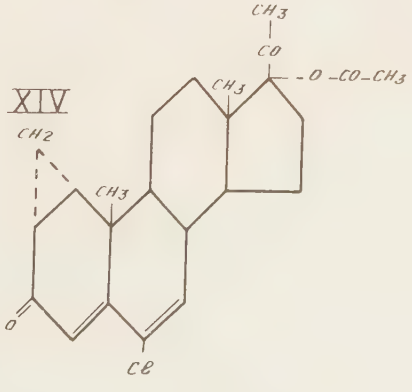
XII



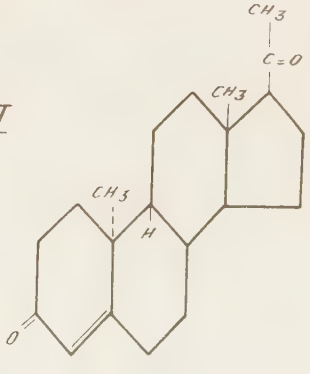
XIII



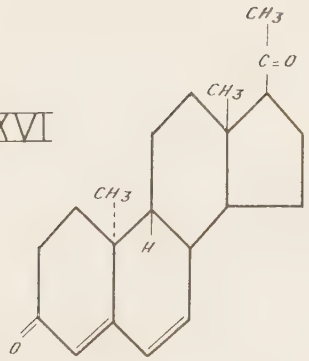
XIV



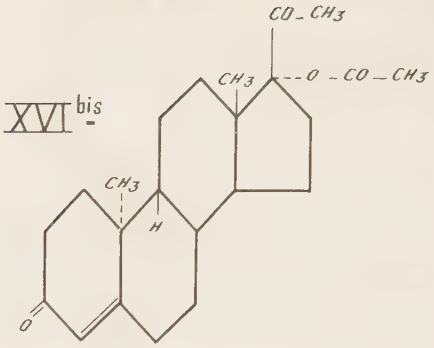
XV



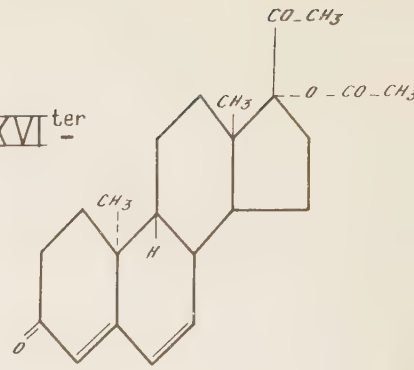
XVI



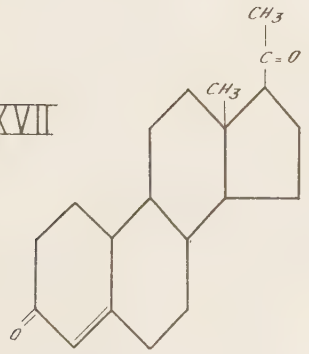
XVI bis



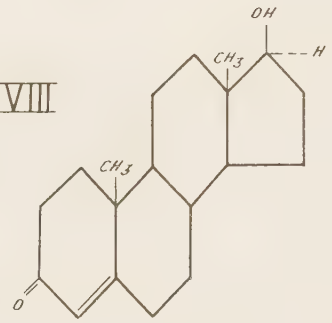
XVI ter



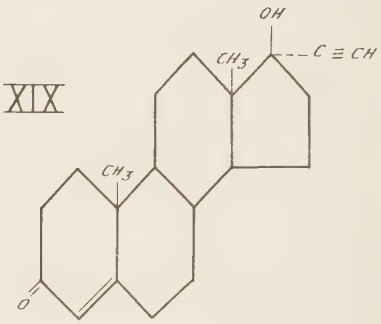
XVII



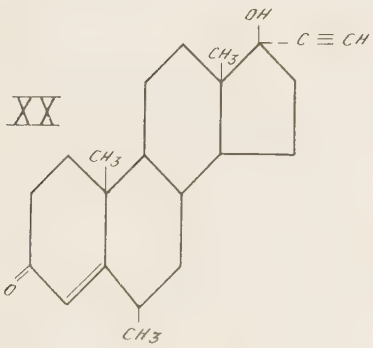
XVIII



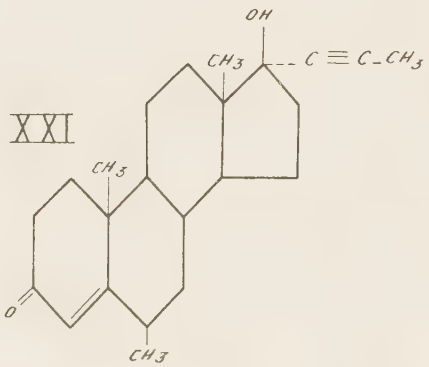
XIX



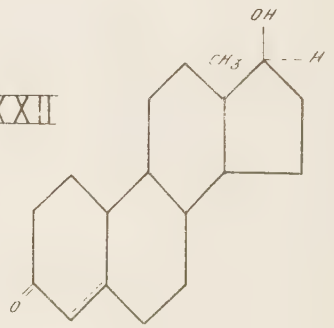
XX



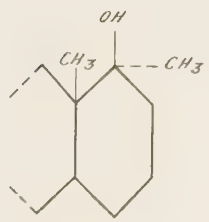
XXI



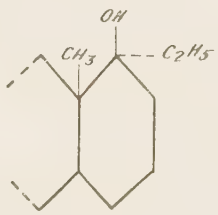
XXII



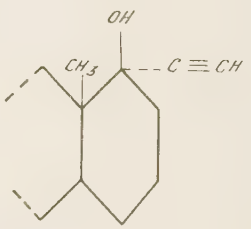
XXIII



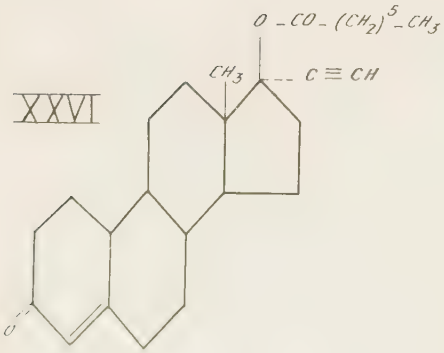
XXIV



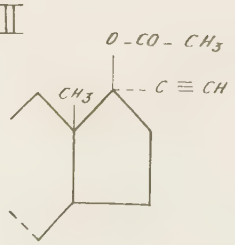
XXV



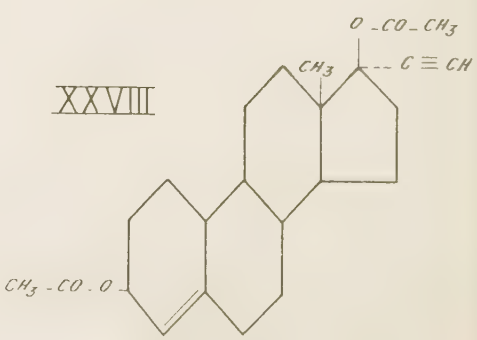
XXVI



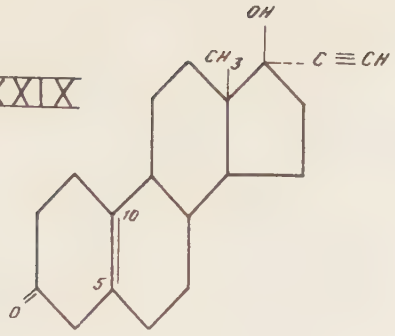
XXVII



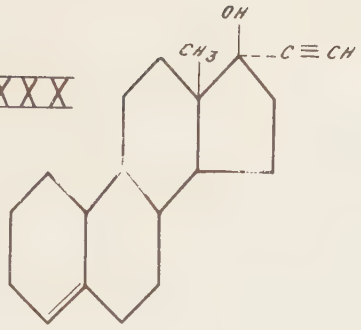
XXVIII



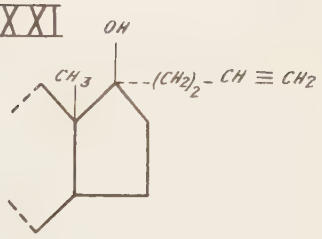
XXIX



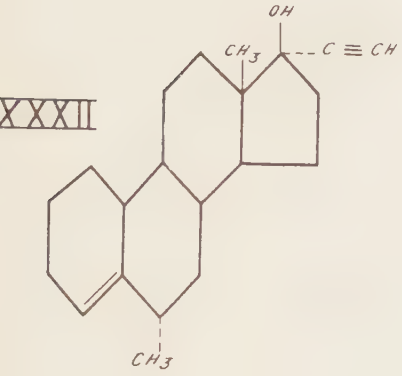
XXX



XXXI



XXXII



III - ACTION DES PROGESTATIFS DE SYNTHESE (ou dits tels) SUR LA MUQUEUSE DES CORNES UTERINES DE LA LAPINE

Bien que de nombreux tests aient été proposés pour mettre en évidence le pouvoir progestatif, on doit considérer qu'un principe, pour être ainsi qualifié, doit essentiellement exercer deux effets fondamentaux ; d'une part, reproduire le phénomène de la dentelle utérine chez la femelle impubère ou castrée (Test de Clauberg), d'autre part maintenir la grossesse chez la femelle castrée.

La plupart des progestatifs de synthèse n'ont pas satisfait à la deuxième de ces conditions. On doit donc les considérer jusqu'à nouvel ordre comme des progestatifs incomplets.

Le seul élément de comparaison valable de leur activité a été leur action sur la muqueuse des cornes utérines de la lapine suivant le test fondamental de Clauberg, complété par Mac Phail.

Le test de Clauberg (1930) utilise une lapine immature ou castrée, pesant de 800 à 1000 grammes, traitée pendant 8 jours par un oestrogène (en général 2 mmg de monobenzoate d'oestradiol en injection sous-cutanée quotidienne). Puis la substance à tester est administrée par doses fractionnées pendant 5 jours. L'animal est sacrifié le 6e jour. La corne utérine est prélevée, fixée par du liquide de Bouin, puis coupée et examinée au microscope. Le test se base sur l'apparition de la dentelle utérine.

Mac Phail, en 1934, a coté de 0 à 4 l'intensité de cette réaction, en étudiant minutieusement l'action de la progestérone sur la muqueuse des cornes utérines de la lapine. (Cf. photographie annexée).

Stade O : Action de l'oestrogène seul.

L'endomètre est compact, dense. Il n'y a que peu de glandes réparties dans le stroma. La bordure épithéliale de la cavité est presque continue n'étant que rarement interrompue par les orifices glandulaires (Fig. 2).

FIGS. 1–6. The standard scale of progestational proliferation in the McPhail test. Fig. 1, no treatment; Fig. 2, estrogen alone; Figs. 3–6, reactions 1, 2, 3, and 4 respectively following the administration of progesterone. (From McPhail, 1934.)

Stade I - Début de développement des glandes mais elles sont fort petites et le stroma profond n'est pas affecté. (Fig. 3)

Stade II - Les glandes croissent en nombre et en longueur. Le tissu glandulaire plus foncé semble former une bordure à la cavité Mais le stroma profond est toujours intact et peu coloré. (Fig. 4)

Stade III - Les glandes s'étendent et pénètrent plus profondément dans le stroma qui, ainsi, paraît proportionnellement réduit.

Les glandes sont toujours étroites. Le tissu glandulaire a perdu l'apparence d'une bordure autour de la cavité (Fig. 5).

Stade IV - Les glandes pénètrent à proximité du myomètre et le stroma est réduit aux portions comprises entre les replis de l'endomètre.

Cette étape finale est particulièrement caractérisée par l'augmentation des glandes donnant à la coupe une apparence "hachée" à l'endomètre (Fig. 6).

Ainsi pour apprécier les effets lutéomimétiques d'une substance donnée on compare son action à celle d'un groupe d'animaux témoins qui eux, reçoivent de la progestérone.

Malheureusement les résultats relatifs aux progestatifs de synthèse tels qu'ils ont été publiés dans la littérature, restent source d'une certaine confusion. Trois raisons essentielles en rendent compte.

Tout d'abord les produits ont été comparés entre eux par petits groupes, en utilisant une substance de référence qui n'est pas toujours la progestérone mais bien souvent un autre progestatif comme la pregnéninolone par exemple.

D'autre part, l'expérimentation est faite tantôt avec le produit injecté, tantôt avec le produit ingéré et comparé dans ces circonstances à des étalons différents.

Enfin, les résultats publiés par des auteurs également estimables sont souvent discordants comme on le verra dans les tableaux suivants où nous nous sommes efforcés de résumer leurs actions.

I - Action des dérivés du noyau PREGNANE (appréciée par le Test de Clauberg).

A) Dérivés directs de la Progestérone

1) Les deux dérivés naturels de la progestérone, se sont révélés moins actifs qu'elle sur le Test de CLAUBERG : (FORBES, VOKAER)

- la Δ4-3- Céto-Pregnène - 20 - α- ol possède la moitié ou le 1/3 de l'activité de la Progestérone, et

- la Δ4-3- Céto-Pregnène - 20 - β - ol le cinquième ou le dixième de son activité.

2) La 6 αMéthyl Progestérone et le dérivé 17 α Méthyle présentent la même activité que la Progestérone utilisée dans les mêmes conditions (BORDE et ZARA), c'est pourquoi ils n'ont pas trouvé d'application pratique en thérapeutique.

B - La 17 Hydroxy-Progestérone et ses dérivés sont plus intéressants à étudier.

1) La 17 Hydroxy Progestérone est dix fois moins active en injection sous-cutanée que la Progestérone naturelle et pour cette raison n'est pas utilisée mais il n'en est pas de même de ses esters.

2) L'ester Caproïque de la 17 α Hydroxy-Progestérone ou Progestérone - Retard Pharlon en France, est doué d'une activité "retard" fort appréciée dans de nombreux cas. Surtout M. ROBEY et coll. ont montré (1956 et 1959) que cet ester injecté en sous-cutané possédait la même action sur le Test de CLAUBERG que la Progestérone à des doses sensiblement identiques.

3) De même l'Heptylate de 17 α Hydroxy Progestérone agirait sur le Test de CLAUBERG comme la Progestérone mais n'aurait pas les mêmes qualités sur le maintien de la gestation chez les femelles castrées.

4) La 17 Acétoxy - Progestérone n'est douée que d'un faible pouvoir progestatif ce qui n'est pas le cas de son dérivé Méthylé.

5) L'Acétate de 6 α Méthyl 17 α Hydroxy Progestérone ou (Médroxy Progestérone ou Farlubal).

Son action progestative importante attire d'emblée l'attention. Surtout le Médroxy Progestérone est efficace par voie orale.

Son activité comparée par le Test de CLAUBERG la montre 250 fois plus active que la Pregnéninolone. Ces deux substances étant administrées par Os (VOKAER).SALA, CAMERINO et CAVALLERO ont comparé son activité à celle de la Progestérone administrée par voie sous-cutanée. Si la Médroxy-Progestérone est également injectée elle serait 10, 5 fois plus active sur le Test de CLAUBERG que la Progestérone. Surtout donnée par voie orale, elle est 8, 3 fois plus active que la Progestérone injectée en sous-cutanée.

C - Action des Dérivés Halogénés.

De nombreux dérivés halogénés ont été expérimentés.

1) Parmi ceux expérimentés par CHAPPEL, notons la 1 Déhydro - 6 α fluoro - 17 α Bromo Progestérone qui serait 10 fois plus active que la Progestérone en sous-cutanée, et ingérée aurait une action identique à l'Ethinyl Nortestostérone (Norluten).

En fait, deux composés méritent actuellement d'être retenus : la Chlormadinone et la M.C.D.A.P.

2) La Chlormadinone

Pour RUBIO son activité toujours appréciée par le Test de CLAUBERG est plus de 100 fois supérieure à celle de Progestérone.

BRENNAN confirme cette opinion en précisant que :

- Par voie sous-cutanée la Chlormadinone est 100 à 250 fois plus active que la Progestérone, et 5 à 10 fois plus que la Médroxyprogestérone (Farlubal).

- Par voie orale, la Chlormadinone est dix fois plus efficace que la Médroxyprogestérone.

3) La 1-2 α Méthylène - 6 Chloro - 6 déhydro - 17 Acétoxy Progestérone ou M.C.D.A.P. serait 80 fois plus efficace que la Progestérone (VOKAER - 1962).

D - Action des Stéréoïsonières de la Progestérone.

SCHOLER et de WACHTER ont comparé l'activité de la Progestérone sur le Test de CLAUBERG à celle de :

I - La Rétro-Progestérone,

II - La 6 Déhydro-rétro-Progestérone (Duphaston)

III - La 17 α Acétoxy-rétro-Progestérone,

IV - La 6 Déhydro-17 αAcétoxy-rétro-Progestérone.

Ils concluent qu'administré par voie sous-cutanée,

le composé I est 2fois plus actif,

les composés II et III sont 10 fois plus actifs ; et,

le composé IV, 20 fois plus actif.

Reprenant l'expérimentation en donnant les produits par voie orale, mais conservant la voie parentérale pour la progestérone, ils aboutirent aux résultats suivants :

I - est cinq fois moins actif,

II - est identique,

III - est quatre fois plus actif, et

IV - 8 fois plus actif que la Progestérone.

Ces résultats ont été confirmés en France par MAROIS.

Nous pouvons résumer l'activité sur le Test de CLAUBERG des principaux dérivés du noyau Pregnane dans le tableau suivant :

ACTIVITE COMPAREE SUR LE TEST DE CLAUBERG

Nom du produit	Nom de Spécialité	X fois plus actif que la Progestérone (S/C) Le produit étant administré	
		S/Cut.	Per Os
DERIVES DE LA PROGESTERONE ET 17 HYDROXY-PROGESTERONE			
17 Hydroxy Progestérone		0, 1	
Ester Caproïque de la 17 Hydroxy - Progestérone	Progestérone Retard Pharlon	1	
Heptylate de la 17 Hydroxy-Progestérone	Hydroxy Progestérone Retard Théramex	1	
17 α Acétoxy Progestérone		0, 2	
Acétate de 6 α Méthyl 17 α Hydroxy Progéstérone	Farlutal	10	8
DERIVES HALOGENES			
Chlormadinone		100 à 250	10 x (Medroxy-Progestérone)
M.C.D.A.P.		80	
STEREO-ISOMERES DE LA PROGESTERONE			
Rétro-Progestérone	Duphaston	2	0, 2
6 Déhydro-rétro-Progest.		10	1
17 αAcétoxy-rétro-Prog.		10	4
6 Déhydro-17 α Acétoxy-rétro-Progestérone.		20	8

II - Action des dérivés du noyau ANDROSTANE.

1) La 17 α Ethinyl - Testostérone ou Ethistérone est active per os mais 5 à 10 fois moins que la Progestérone (COURRIER et JOST) sur la muqueuse utérine de la lapine.

2) La 6 α - 21 α Diméthyl - Ethistérone (Secrostéron en Grande-Bretagne) est "11 fois plus puissante que l'Ethistérone quand on apprécie son pouvoir progestatif par le test de CLAUBERG " (VOKAER)

III - Action des dérivés du noyau OESTRANE.

Toutes ces substances sont actives per os.

A) Les dérivés de la 19-Nortestostérone.

1) La 17 α Méthyl Nortestostérone (ou Orgasteron en France).

Son action est diversement appréciée. PINCUS la croit dix fois plus active que la Progestérone sur le Test de CLAUBERG, VOKAER cite 5 à 10 fois, mais OVERBEEK et DEVISSER qui l'ont expérimentée en 1956 sur un nombre assez restreint de lapines, ont besoin des mêmes doses de Méthyl Oestrenolone et de Progestérone pour obtenir les mêmes effets.

2) La 17 αEthyl - Nortestostérone (Nilevar en France et aux U.S.A.).

DRILL et SAUNDERS, PINCUS, VOKAER, s'accordent pour lui reconnaître une activité dix fois supérieure à celle de la Progestérone.

3) La 17α Ethinyl - Nortestostérone (Norluten) serait de 5 (HERTZ - TULNER) à 10 fois (PINCUS) plus active que la Progestérone, et 15 fois plus que la Pregneninolone.

4) L'Oenanthate d'Ethinyl Nortestostérone a une activité sur la muqueuse utérine de la lapine égale à celle de la Progestérone (ROBEY et Coll.)

5) Le Noréthinodrel a une action gestagène très variable selon les tests utilisés mais avec le Test de CLAUBERG, on ne constate qu'une faible action égale à la moitié ou au quart de celle de la Progestérone (PINCUS - SAUNDERS).

B - Dérivés de la 3 désoxy-Nortestostérone.

1) L'Ethinyl Oestrenol ou Lynoestrenol.

Pour OVERBEEK et MADJEREK, il possède per os une action équivalente à celle de la Progestérone administrée en sous-cutanée à la même dose.

2) L'Allyl - Oestrenol ou Gestanon présente également une efficacité égale à celle de la Progestérone (OVERBEEK).

3) Le dérivé 6 Méthyle est moitié moins actif que la Progestérone.

On peut résumer dans le tableau suivant l'action de ces différents corps en les classant par ordre d'activité décroissante pour chaque catégorie.

NOM DE LA SUBSTANCE	SPECIALITE	X FOIS + ACTIVE QUE LA PROG. SUR LE TEST DE CLAUBERG
DERIVES DE LA TESTOSTERONE		
6 α21 α Dimethyl - Ethistérone	Secrosteron	1
17 αEthinyl - Testostérone		0,1 - 0,2
19-NORSTEROIDES		
17α Ethyl - Nortestostérone	Nilevar	10
17α Ethinyl - Nortestostérone	Norluten	5 à 10
17α Méthyl - Nortestostérone	Orgasteron	1 à 10
Oemanthate d'Ethinyl - Nortestostérone		1
Noréthinodrel		0,5 - 0,2
3 DESOXY-NORSTEROIDES		
Lynoestrenol	Orgametril	1
Allyl Oestrenol	Gestanon	1
6 α Méthyl - 17 αEthinyl - 17 β Hydroxy Δ4 Oestrène		0,5

IV - ACTION DE CERTAINS PROGESTATIFS (ou dits tels) DE SYNTHESE SUR LA MUQUEUSE UTERINE DE LA FEMME.

Nous avons souligné dans le chapitre précédent les difficultés qu'il y avait à comparer l'activité respective de ces principes en fonction d'un étalon déterminé. La plupart des publications offrent un certain accord en ce qui concerne l'action sur la muqueuse utérine de la femme. Mais les discordances restent nombreuses tant au sujet de la posologie que de la nature des effets observés. On en trouvera l'expression dans le résumé suivant :

A - LES DERIVES DU NOYAU PREGNANE

1) L'Ester caproïque de la 17 α - hydroxy-progestérone, (Progestérone retard Pharlon), a une action lutéomimétique parfaite et son activité retard est particulièrement recherchée.

Une dose unique de 250 mg le 15e jour du cycle, ou 2 fois 125 mg les 15e et 21e jours, permet d'obtenir en l'absence de tout déficit oestrogénique une transformation complète et satisfaisante de l'endomètre humain.

2) La 6 α méthyl - 17 α acétoxy - progestérone, ou medroxyprogestérone (Farlutal).

L'action de la medroxyprogestérone sur la muqueuse est identique à celle de la progestérone à condition d'employer des doses suffisantes. J. Manautou et Goldzieher après un traitement de 10 jours (du 15e au 25e jour) avec 4 mg par jour n'obtiennent que des résultats très imparfaits. Avec des doses de 10 à 12 mg par jour toujours du 15e au 25e jour, Vokaer constate la réalisation d'un endomètre "secrétoire parfait". Cette opinion est confirmée par GOISI et P. CAVALLI et R. BORY.

Ces auteurs notent que l'action lutéale est complète puisque l'on constate lors des examens biopsiques de la muqueuse : une charge en glycogène correcte, un plissement tubaire avec des épines conjonctives, un développement des artères spiralées et un oedème du chorion.

3) Les dérivés halogènes.

I - La Chlormadinone.

Ce composé a été expérimenté, entre autre, par J.M. Manautou, J.W. Goldzieher et coll. en 1962. Le produit a été administré pendant 10 jours à la dose de 2 mg par jour, l'endomètre ayant été au préalable préparé par un oestrogène. L'action lutéomimétique sur l'endomètre semble complète puisque les auteurs mentionnent une modification des glandes devenant flexueuses, une charge en glycogène des cellules, le développement des artérioles spiralées, enfin un oedème puis une transformation pseudo-déciduale du chorion.

Ce résultat est confirmé par Vokaer qui écrit "10 à 14 fois, 1,5 mg à 2 mg par jour réalisent un endomètre sécrétoire parfait".

II - La 1-2 αméthylène-6-chloro-6déhydro-17α acétoxy progestérone ou M.C.D.A.P., a été étudiée par Vokaer qui écrit "chez la femme ne présentant pas de carence oestrogénique et en l'absence de toute sécrétion endogène de progestérone :

- 4 mg (2 fois 2 mg) de M.C.D.A.P. permettent d'obtenir une charge glycogénique massive au niveau des glandes.

- 10 à 15 mg (5 à 7 fois 2 mg) réalisent l'image d'un endomètre sécrétoire au 18ème ou 19ème jour du cycle normal.

- 20 mg (10 fois 2 mg) produisent une transformation sécrétoire complète sans épines conjonctives dans les glandes.

- 30 mg (15 fois 2 mg) permettent la réalisation d'un endomètre de type prémenstruel normal avec épines conjonctives, transformation déciduiforme du chorion et excellent développement des artérioles spiralées.

- 40 mg (20 fois 2 mg) transforment la muqueuse en une véritable caduque. Et Vokaer conclue "les critères de l'action progestéronique sont parfaitement et complètement réalisés.

4) La dydrogestérone.

a été étudiée par de nombreux auteurs français et étrangers.

I - Dans un premier groupe d'essais, la dydrogestérone a été donnée per os du 15ème au 25ème jour après administration d'oestrogène.

- Bishop, Tillinger, Diczfalusy, ont obtenu avec une dose de 20 mg par jour une action lutéomimétique parfaite dans presque tous les cas (30 fois sur 32) et Tillinger précise que la transformation histologique subie par l'endomètre est identique à celle observée avec la progestérone.

- Vokaer renforce cet avis en écrivant : "la Dydrogestérone est un des progestagènes les plus parfait par voie orale".

- Netter et Bernard sont un peu moins optimistes. En utilisant des doses de 10 à 30 mg, Netter constate une action lutéomimétique parfaite dans 16 cas et insuffisante dans 21 cas ; mais il reconnaît que dans les échecs la posologie était probablement insuffisante.

- De nombreuses publications sont venues depuis, confirmer l'impression que, employée à dose suffisante la dydrogestérone a une action strictement comparable à celle de la progestérone (Sureau).

II - Dans un second groupe d'expériences, la dydrogestérone a été administrée du 5ème au 25ème jour. Dans ce cas Villedieu a constaté que l'aspect de la muqueuse prélevée entre le 20ème et le 25ème jour était fort variable.

- tantôt d'aspect folliculo-lutéinique (9 fois sur 17)
- tantôt folliculinique simple (5 fois sur 17)
- tantôt atrophique (3 fois sur 17).

Il attribue ces variations soit à une posologie trop faible, soit surtout à une non préparation oestrogénique de la muqueuse.

B - LES DERIVES DU NOYAU ANDROSTANE.

La 6 α -21 diméthyléthisterone ou Secrosteron est un dérivé inutilisé en France. Cependant pour Vokaer il exercerait "un excellent effet progestatif tant sur les glandes que sur le chorion de l'endomètre".

C - LES DERIVES DU NOYAU OESTRANE.

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de leur pouvoir progestatif et à leur action sur la muqueuse utérine. Malheureusement les résultats sont parfois discordants.

De plus il importe de distinguer les cas ou ces corps sont administrés en seconde partie du cycle après préparation oestrogénique de ceux où ils sont administrés du 5ème au 25ème jour. Là encore il faut savoir que les images obtenues seront influencées par l'association éventuelle d'un oestrogène.

I - LES DERIVES DE LA 19 NORTESTOSTERONE.

1) La 17α méthyl-19 nor testostérone ou methyloestrenolone ou orgasteron.

a) Utilisée en deuxième moitié du cycle (15ème - 20ème jour) après administration d'oestrogène (Ferin - Netter - Staemmler et Lauritzen) permet l'obtention d'un endomètre prémenstruel typique avec les critères classiques :

- Développement des artérioles spiralées
- Apparition des épines conjonctives
- Existence de glycogène dans la lumière tubaire et vacuolisation des cellules
- Oedème du stroma.

Certaines divergences ont été cependant notées quant à la posologie. Pour Netter 10 mg sont nécessaires alors que pour Ferin des doses de 2 à 5 mg sont suffisantes ; mais il est à noter que ce dernier utilise essentiellement la voie perlinguale.

b) L'administration de la méthyl-oestrenolone du 5ème jour au 25ème jour du cycle a un effet bien différent. Au 25ème jour dans de nombreux cas, surtout après des traitements prolongés, la biopsie ne ramène aucun tissu ou un maigre fragment d'épithélium superficiel qui est atrophique.

D'autres fois la biopsie ramène un fragment de muqueuse atypique, toujours de volume restreint et présentant les caractéristiques suivantes : (Ferin)

- L'épaisseur de l'endomètre est considérablement réduite (ne dépassant pas parfois 0, 1 mm).

- les glandes sont peu nombreuses et étroites, sans signes d'activité sécrétoire.

Il n'y a pas de mitoses ou elles sont très rares. Les noyaux habituellement ovales sont allongés selon le grand axe de la cellule.

Exceptionnellement les glandes sont en apparence normales.

- Dans le stroma les noyaux sont larges et parfois en mitose. Il peut exister des plages d'aspect pseudo-décidual .

- Les artères spiralées sont peu nombreuses et on trouve parfois des sinus veineux.

Férin explique ces aspects par la modification de l'équilibre oestro-progestatif.

2) La 17α Ethyl-19 nortestostérone ou Nilevar.

est très peu utilisée comme progestatif car ces propriétés virilisantes ne sont pas négligeables.

Cependant, administré du 15ème au 25ème jour, il peut entraîner des modifications lutéales de la muqueuse.

De même, utilisé du 5ème au 25ème jour (Pincus) il entraîne la formation d'un endomètre très hypoplasique.

3) La 17 αEthinyl-19 nortestostérone, ou norethisterone ou Norluten.

a) Employé du 15ème au 25ème jour à la dose de 10 mg par jour après administration d'un oestrogène, ce produit entraîne une transformation typique de l'endomètre qui prend tous les caractères du stade folliculo-lutéinique (Pincus, Greenblatt, Hertz, Grasset).

b) Son administration du 5ème au 25ème jour, toujours à la dose de 10 mg/jour a permis à Grasset de constater :

- que dans les 3/4 des cas il existe un blocage au stade folliculinique avec :

. une raréfaction considérable des tubes glandulaires qui deviennent de petite taille avec une paroi cellulaire faite de petites cellules à noyaux basaux et souvent allongés, coïncidant macroscopiquement avec une atrophie de l'endomètre.

. une modification du chorion qui devient extrêmement pauvre en cellule.

- et que dans 1/4 des cas l'aspect réalisé est celui d'un blocage au stade folliculinique intermédiaire, montrant dans un chorion dense et richement cellulaire, des tubes glandulaires de forme arrondie ou ovalaire, à noyaux basaux, sans épine conjonctive et sans glycogène.

Ainsi se trouvent confirmées les observations de Garcia, Pincus et Rock.

c) L'association à un oestrogène (ethyloestradiol) donne une image histologique à peu près identique mais dans ce cas les glandes et les vaisseaux sanguins sont un peu plus développées (Vokaer).

4) La 17 α Ethinyl-17β ol-3-one 5-10 oestrane ou norethynodrel.

Ce corps n'est pas commercialisé à l'état pur. Il a cependant été expérimenté notamment par Pincus et coll.

a) Donné dans la seconde moitié du cycle (15ème-25ème jour) à la dose de 10 mg/jour après une préparation oestrogénique satisfaisante de la muqueuse, il a une action lutéomimétique très correcte.

b) Administré du 5ème au 25ème jour, toujours à la dose de 10 mg par jour, Pincus a observé les mêmes transformations qu'avec la norethisterone. L'endomètre est très mince, les glandes sont hypoplasiques ou à peine au stade prolifératif. Dans très peu de biopsie (7 %) une activité sécrétoire minime ou modérée fut notée.

En revanche, le stroma subit une influence nette. Il est dense avec parfois des plages déciduiformes, semblant toujours à un stade plus avancé que les glandes.

La vascularisation est notable.

c) Surtout l'ethynodrel est associé avec un oestrogène (mestranol) dans l'Enidrel.

L'action de cette association a été bien étudiée par Garcia, Rock et Pincus. Administré à la dose de 10 mg/jour du 4ème ou 5ème jour au 25ème jour, les résultats suivants furent notés :

- Dès le 4ème et 5ème jour apparaît une vacuolisation basale dans l'épithélium glandulaire.

- Et dès le 8ème jour des phénomènes de sécrétion comparables à ceux du 19ème - 20ème jour d'un endomètre normal.

- Au niveau du chorion on note une décidualisation qui débute vers le 8ème - 10ème jour et est particulièrement intense.
Vers le 17ème jour il prend l'aspect d'un chorion de début de grossesse.

- Les phénomènes vasculaires sont discrets et les artères spiralées en général très peu développées.

Là encore l'emploi d'Enidrel entraîne une forte regression endométriale.

II - LES 3 DESOXY - 19 NORSTEROIDES.

1) L'allylestrenol ou Gestanon (organon).

- Administré du 15ème au 25ème jour, après une préparation oestrogénique convenable de la muqueuse, l'allylestrenol entraîne une transformation sécrétoire nette de la muqueuse utérine. Il faut cependant utiliser des doses importantes (15 mg/jour), (Greenblatt, Borglin).

- Plus de 30 mg par jour sont nécessaires pour ajourner la menstruation (Vokaer).

- En fait, l'intérêt de ce nor-stéroïde semble résider dans son pouvoir gestagène.

2) Le lynestrenol (orgametril : organon).

a) Administré dans la deuxième moitié du cycle après oestrogène, le lynestrenol à la dose journalière de 1 mg entraîne une

charge glycogénique massive (Vokaer, Férin).

Borglin utilisant 5 mg par jour constate une transformation lutéale parfaite.

b) Utilisant le lynestrenol du 5ème au 25ème jour du cycle à la dose de 5 mg/jour, Férin observe les mêmes modifications histologiques de l'endomètre qu'avec la méthylestrenolone, c'est-à-dire tantôt des aspects atypiques, tantôt une atrophie. Cependant les cas d'atrophie seraient plus nombreux avec le lynestrenol qu'avec la méthyloestrenolone. Vokaer apporte quelques précisions :

En administration prolongée du 5ème au 25ème jour, l'atrophie endométriale serait plus tardive que celle produite par les autres nor-stéroïdes.

Le chorion, d'abord lâche et oedémateux, subit une pseudo-décidualisation plus tardive, nette qu'après 20 à 30 jours d'administration.

Enfin les phénomènes vasculaires seraient particulièrement intenses et il se forme de grands lacs veineux qui peuvent affleurer la surface de la muqueuse.

c) Association avec un oestrogène (lyndiol : organon).

Férin a donné une description de l'endomètre soumis du 5ème au 25ème jour au lyndiol.

- la phase de prolifération serait plus courte,
- l'endomètre très mince,
- des vacuoles basales apparaissent au 4ème-5ème jour,
- l'activité sécrétoire des glandes est plus courte et rapidement elles atteignent une image de repos,
- tandis que le stroma poursuit sa transformation et au 20ème-22ème jour on constate une réaction pseudo-déciduale.

Ainsi les modifications seraient très voisines de celles observées avec l'Enidrel, mais pour Férin l'endomètre serait encore plus mince.

V - ETUDE OPTIQUE ET ELECTRONIQUE DES EFFETS DU LYNESTRENOL ASSOCIE AU MESTRANOL SUR LA MUQUEUSE UTERINE DE LA FEMME

28 dossiers ont été étudiés avec la collaboration de ANCLA, de BRUX, ROBEY et SIMON.

Il s'agit de patientes agées de 20 à 37 ans, ne présentant aucune lésion évidente à l'examen clinique. 43 biopsies d'endomètre ont été pratiquées.

- 16 sujets ont absorbé du Lynestrénol à la dose quotidienne de 5mmg, associé à O, 15mmg de Mestranol (1 comprimé par jour de Lyndiol).

- 13 patientes ont reçu ce traitement du 5e au 25e jour du cycle pendant un temps variant de 1 à 14 mois, totalisant 116 cycles.

- 3 patientes ont pris les mêmes doses journalières de produit mais sans interruption, respectivement pendant 32, 42, et 50 jours.

- Enfin 2 patientes ont été vues après arrêt du traitement, lors de la période de régénération de la muqueuse.

Comparativement ont été réunies 13 observations de patientes traitées par le Noréthynodrel (doses moyenne 4, 925 mmg par jour) associé au Mestranol (0, 075 mmg par jour).

- 7 patientes ont absorbé le produit du 5e au 25e jour du cycle. La durée du traitement varie de 1 à 48 mois, l'ensemble totalisant 82 cycles.

- 2 patientes ont été traitées de façon continue respectivement pendant 32 et 63 jours et 1 pendant 120 jours.

- 3 patientes n'ont été vues qu'à la période de régénération.

Les prélèvements ont été effectués à la canule de Novak, à des moments différents du cycle.

Les fragments destinés à l'examen par le microscope optique ont été fixés dans le Bouin alcoolique et colorés par l'hématine-éosine et par le P.A.S. avant et après digestion enzymatique. Il a été également fait une imprégnation argentique de la réticuline selon la méthode de WILDER et une coloration des fibres élastiques par l'orcéine (Professeur Agrégé J. de BRUX et M. ANCLA).

Certains fragments ont été examinés au microscope électronique (M. ANCLA).

MICROSCOPIE OPTIQUE

Si, dans la quasi totalité des cas, un prélèvement a toujours pu être réalisé, nous noterons d'emblée que la quantité de muqueuse ramenée était toujours inférieure à la normale, évoquant ainsi une notion constante d'hypotrophie, macroscopiquement décelable.

Aspects de la muqueuse en fonction du jour du cycle.

Nous envisagerons l'étude histologique de la muqueuse à 3 périodes successives en illustrant chacune d'elles par des microphotographies : (1)

1) Du 5ème au 9ème jour du cycle (c'est-à-dire après 1 à 5 jours de traitement).

- La muqueuse paraît modérement hypotrophique ;

- Les glandes sont ovalaires, parfois arrondies, régulièrement réparties. Leur lumière est étroite et vide.

- Ces glandes sont bordées par un épithélium cylindrique comportant des figures de mitose qui se raréfient rapidement.

- Le stroma est peuplé d'éléments allongés plutôt tassés les uns contre les autres. L'oedème est insignifiant (Fig. 1).

(1) Nous regrettons que des raisons matérielles ne nous ait pas permis de publier l'ensemble des microphotographies.

- La charge glycogénique est faible et siège dans les tubes glandulaires.

- Les vaisseaux sont parfois lacunaires mais en général restent peu dilatés.

- La trame réticulinique du stroma est mal individualisée, faite de tractus courts et espacés.

2) Du 10ème au 19ème jour du cyle.

- L'hypotrophie est manifeste.

- Les tubes s'arrondissent et demeurent petits, réguliers, souvent rares.

- L'épithélium s'aplatit et les noyaux ne présentent pratiquement plus de figure de mitose.

- La lumière des glandes est vide ou contient des traces de sécrétion d'ailleurs sporadique.

- Il existe des vacuoles claires dans les zones sous nucléaires, habituellement sans rapport précis avec la charge en glycogène.

- En général, on ne retrouve qu'une très faible charge en glycogène à la partie apicale des cellules de l'épithélium glandulaire et dans les cellules du stroma.

- Au niveau du stroma, un oedème interstitiel apparaît. Le chorion cytogène est peuplé de cellules réticulaires (Fig. 2 et 3).

- Les lacunes vasculaires sont encore rares. Cependant on peut noter quelques raptus hémorragiques.

Signalons toutefois une petite discordance (Mme WAR ...., 14ème jour du cycle) où le chorion est relativement dense (Fig. 4).

Chez les patientes traitées par le Noréthynodrel, nous constatons des modifications identiques de la muqueuse portant sur les tubes, l'épithélium glandulaire, la charge en glycogène et le stroma (Fig. 5 et 6).

3) Du 20ème au 26ème jour du cycle.

- L'hypotrophie est manifeste mais ne semble pas s'accentuer.

- Les tubes sont rares, arrondis, réguliers, bordés par un épithélium

cubique à noyaux souvent tassés les uns contre les autres et toujours sans figure de mitose (Fig. 7).

- La charge glycogénique est minime, voire inexistante dans les tubes glandulaires, parfois notée au niveau des cellules du stroma (Fig. 8).

- Le stroma est oedémateux, peuplé de cellules réticulaires et fibrocytaires. Cet oedème est souvent important, pouvant s'accompagner de raptus hémorragiques (Fig. 9).

- Il n'y a pas d'artérioles spiralées nettes. Les capillaires sont fréquemment dilatés, gorgés de sang. Les altérations des parois vasculaires sont notables, tantôt épaisses, tantôt fines, volontiers hyalinisées (Fig. 10).

L'aspect du stroma n'est pas toujours celui décrit plus haut.

- Parfois, l'oedème est très limité, voire inexistant et nous pouvons avoir un stroma dense, tassé, fait de fibroblastes (Mme BRI ... 26ème jour du cycle) (Fig. 11).

- Enfin, 2 fois seulement sur 10 biopsies effectuées à cette période, nous avons noté que les éléments du chorion prenaient, surtout en surface, un aspect déciduiforme (Fig. 12 et 13).

- De même, l'hypotrophie au niveau des tubes n'est pas constante et dans 1 cas (Mme Lef..., 22ème jour du cycle), nous avons retrouvé des tubes dilatés avec quelques invaginations dans leur lumière, bordés par un épithélium à noyaux oblgons, florides, parfois multistratifiés, avec quelques figures de mitose.

Chez les patientes traitées par le Noréthynodrel les biopsies pratiquées entre le 20ème et le 26ème jour du cyle, ont montré des aspects très voisins :

- Les tubes sont également rares, arrondis, réguliers, bordés par un épithélium cubique à noyaux tassés les uns contre les autres et sans mitose.

- La charge glycogénique est minime ou nulle tant au niveau des glandes que du stroma.

- Les vaisseaux sont également fort altérés avec des raptus hémorragiques fréquents.

- Le stroma est oedémateux, peuplé de cellules réticulaires et fibrocytaires. Mais là encore, des discordances peuvent se voir et 2 fois sur 6 biopsies nous avons retrouvé un stroma dense, peuplé de cellules allongées (Fig. 14).

Enfin, un aspect pseudo-décidual n'a été rencontré qu'une seule fois (Mme Reu . . ., 24ème jour du cycle) (Fig. 15).

En cas de traitement par le Lynestrénol prolongé au-delà du 25ème jour :

- L'endomètre devient très mince.
- Les tubes glandulaires restent toujours petits, réguliers, rares.
- Le stroma est peuplé de cellules qui prennent alors franchement un caractère déciduiforme.
- Les raptus hémorragiques sont fréquents et importants (Fig. 16 et 17).

Effet des traitements discontinus (5ème au 25ème jour du cycle) prolongés plusieurs mois.

L'apparition d'une atrophie de la muqueuse est assez difficile à apprécier. Pratiquement, dans tous les cas, la muqueuse est peu épaisse, voire très mince, après 2 ou 3 mois de traitement mais cela ne s'accentue pas considérablement ensuite.

Dans 1 cas (Mme Gau ...), 2 biopsies d'endomètre pratiquées, l'une après 5 mois, l'autre après 10 mois de traitement, montrent une trophicité identique (Fig. 18 et 19).

Sur 7 biopsies effectuées entre le 10ème et le 14ème mois de traitement, 2 fois seulement (Mme Dot . . . et Mme Dou . . .) nous avons retrouvé un endomètre très hypotrophique, les cinq autres endomètres étaient minces, mai peu différents de ceux examinés après 3 mois de traitement.

Cette atrophie est beaucoup plus marquée dans les cas de traitement continu, où les fragments de muqueuse sont très petits, avec une disparition presque totale des tubes glandulaires et de larges zones de nécrose hémorragique (Mme Del . . ., 50 jours de traitement) (Fig. 17).

Nous observons les mêmes modifications chez les malades traitées par le Noréthynodrel bien que nous ayons moins d'observations.

Dans 1 seul cas, (Mme Vic . . .) une atrophie véritable a été constatée et ce, après 14 mois de traitement. Une autre fois, un état sub-atrophique a été vu (Mme Reu . . .) après 8 mois de traitement (Fig. 5 et 20). Rien de semblable n'a été noté dans notre seul cas de traitement très prolongé (48 mois).

Régénération.

Nous n'avons que 2 cas où la régénération après arrêt du traitement par le Lynestrénol a été étudiée.

- L'un, au 26ème jour du cycle, suivant l'arrêt d'un traitement de 5 mois. La muqueuse était très hypotrophie, avec de rares tubes glandulaires, bordés par un épithélium unistratifié à noyaux petits et denses. Le chorion était très dense, fibroblastique.

Ainsi, au 26ème jour, on ne retrouvait aucun signe d'action lutéale.

- L'autre biopsie a été effectuée au 22ème jour du cycle suivant l'arrêt d'un traitement d'un an. Les tubes glandulaires étaient allongés et comprenaient quelques épines conjonctives, généralement mal différenciées. Le stroma était réticulaire, traversé par des artérioles spiralées et la charge glycogénique était assez bonne (Fig. 21).

Ainsi, dans le cycle qui suit l'arrêt du traitement, nous constatons la persistance d'un asynchronisme, comparé à une muqueuse normale, puisque vers la fin du cycle nous trouvons une stimulation folliculinique nette et une action lutéale faible pouvant même être inexistante.

Avec le Noréthynodrel, nous notons les mêmes phénomènes. Sur les 6 observations recueillies, une seule fois, (Mme Gau ... M-P, 6 mois de traitement), la biopsie pratiquée lors du 3ème cycle sans traitement au 22ème jour, a montré une muqueuse au stade sécrétoire moyen sans aucune anomalie.

2 biopsies effectuées au 18ème et 21 ème jour du cycle, suivant l'arrêt d'une administration prolongée (respectivement 48 et 18 mois) ont montré des endomètres subissant une stimulation oestrogénique nette mais sans signe d'action lutéale.

2 autres biopsies pratiquées au 20ème jour (8 mois et 3 mois après l'arrêt du traitement) ont donné les mêmes résultats (Fig. 22).

La dernière effectuée au 28ème jour du cycle, suivant l'arrêt du traitement a montré des tubes quiescents et trois formations kystiques.

Sans pouvoir tirer de conclusions définitives, d'autant moins qu'une des patientes dont l'endomètre ne subissait pas de stimulation lutéale au 21ème jour de son premier cycle sans traitement, a débuté une grossesse 2 mois après, nous constatons simplement qu'il n'y a pas, après arrêt du traitement, une régénération parfaite, complète et rapide de la muqueuse utérine.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (1)

Au tout début du traitement, les cellules des tubes glandulaires conservent l'aspect général d'une phase proliférative. C'est-à-dire qu'elles sont cylindriques, relativement hautes (environ 30 microns). Leur versant apical donne naissance à des microvillosités. Leur noyau ovoïde mesure 12 à 16 microns dans sa plus grande longueur. Le cytoplasme contient des mitochondries allongées, surtout aux bases, bien développées, riches en crêtes. L'ergastoplasme et les granulations de Palade sont assez abondantes. Les nucléoles sont plutôt denses, avec un diamètre oscillant autour de 1, 7 micron. Des flaques glycogéniques sont visibles aux bases cellulaires. Les cellules du stroma sont allongées ou arrondies. Leur cytoplasme est relativement abondant, riche en éléments figurés.

A partir du 20ème jour, les images deviennent caractéristiques. On assiste à la fois à une raréfaction importante et à une diminution de la taille des tubes glandulaires.

(1) L'étude de ces coupes au microscope électronique a été réalisée par Melle M. ANCLA et fait l'objet d'un article de M. ANCLA, J. de BRUX, P. SIMON et M. ROBEY, à paraître dans Gynécologie et Obstétrique (Paris). Nous citons ici de très larges extraits de cette publication.

D'emblée, la hauteur totale des cellules épithéliales apparaît très inférieure à la normale, descendant rapidement au-dessous de 25 microns, et pouvant atteindre jusqu'à 14 microns. En conséquence, la forme générale des cellules se modifie et tend à devenir cubique. Le noyau cependant paraît relativement moins touché puisque son plus grand diamètre reste, en règle, supérieur à 10 microns. Les nucléoles ne sont peut-être pas plus rares mais ils semblent moins denses électroniquement. Leur diamètre est lui aussi diminué se maintenant autour de 1, 3 micron. Ainsi, le cytoplasme est touché de façon tout à fait élective par le processus d'involution. Le calcul approximatif du rapport nucléo-cytoplasmique rend bien compte de cette notion : il est de 0, 25 en phase post-ovulatoire, de 0, 43 en phase proliférative, et de 0, 58 après ingestion prolongée de Lynestrénol.

L'aplatissement de la cellule dans le sens de la hauteur va de pair avec un affaissement de sa partie apicale. Celle-ci au lieu d'être bombée comme en phase secrétoire, est plus souvent plate, ou même légèrement concave, pauvre en micro villosités.

L'étude du noyau ne montre pas d'image particulière en dehors de l'absence constante de corpuscules tubulés intra-nucléaires.

Le cytoplasme reste limité par une membrane plasmatique continue doublée d'une basale au pôle inférieur de la cellule. Les desmosomes persistent. La réduction du volume cellulaire total s'accompagne toutefois d'une réduction du nombre et du volume des éléments figurés intra-cytoplasmiques. Les mitochondries sont petites souvent arrondies, pauvres en crêtes et paraissant réparties un peu au hasard. L'ergastoplasme et les grains de Palade sont peu abondants. La substance fondamentale du cytoplasme contient un système de vésicules endoplasmiques de petite taille et présente parfois une structure fibrillaire assez dense, évoquant une sorte de feutrage. Les appareils de Golgi sont rarement très évidents et sont formés de vésicules peu volumineuses. Le glycogène est rarement retrouvé et, alors, sous forme de flaques discrètes.

Il a été noté de façon sporadique la présence d'inclusions osmiophiles vraisemblablement lipidiques dans les zones basales des cellules, et, au moins dans 4 cas, des lamelles annelées sous-nucléaires. Ces lamelles sont isolées ou groupées au maximum par paires de deux ou trois. Enfin, les corps granuleux décrits par Nilsson, inclusions denses limitées par une membrane, furent retrouvés presque partout mais de petite taille et en nombre réduit dans les régions sus-nucléaires.

Les cellules du stroma ont un aspect variable. Dans certains cas, elles paraissent atrophiques, avec une couche cytoplasmique étroite et pauvre en éléments figurés. Dans d'autres cas, (et tous les intermédiaires existent), elles revêtent certains caractéres des cellules déciduiformes. Leur cytoplasme est plus abondant, peuplé de mitochondries dont le volume est nettement supérieur à celui des mitochondries glandulaires. Il peut contenir des plages glycogéniques.

Les lacunes vasculaires à peu près constantes à partir du 20ème jour du cyle peuvent atteindre un volume important. Elles sont limitées par une couche de cellules endothéliales jointives mais étant donné l'étirement global de la paroi, le cytoplasme de ces éléments s'amincit parfois considérablement, au point qu'on peut penser qu'il existe de véritables déhiscences pariétales. En fait, c'est toute la paroi qui est lésée et le phénomène le plus évident est une dissociation des différentes tuniques vasculaires. L'endothélium semble séparé de la couche myoïde sous-jacente par un espace qui peut aller de 0,3 à 1 micron. La même dislocation se produit entre les différentes couches de cellules musculaires qui s'écartent les unes des autres. Les espaces ainsi créés sont occupés par un matériel complexe, peu dense, dans lequel on croit reconnaître des fragments de membrane et, assez souvent vers la périphérie, des trousseaux plus ou moins épais de fibres collagènes.

Les altérations proprement cellulaires sont variables au niveau de l'endothélium qui a, dans l'ensemble, un aspect moins homogène que normalement. Il contient en outre, assez fréquemment, des inclusions allongées mesurant 0,15 à 0,2 micron d'épaisseur et 0,50 micron de longueur. Ces inclusions à limites nettes sont très denses électroniquement et, au fort grandissement, ont une structure fibrillaire.

Les cellules musculaires sont étirées ou rétractées et leur structure peut apparaître profondément modifiée : les trousseaux fibrillaires cytoplasmiques s'amenuisent, perdent leurs mouchetures caractéristiques, ou semblent se condenser en de petites plages discontinues intra-cytoplasmiques dont la nature fibrillaire n'est d'ailleurs pas évidente.

En résumé, dans les cas où le Lyndiol a été administré du 5e au 25e jour du cycle :

- Très vite la muqueuse perd son aspect prolifératif et les mitoses disparaissent précocément.

- Vers le 21e jour, les tubes sont rares, petits et bordés par un épithélium aplati. La charge en glycogène est discrète. Le stroma est en général oedémateux, ailleurs dense tout au moins en certains moints ; il est peuplé de fibroblastes et plus tardivement d'éléments pré-déciduiformes.

Cet aspect est en somme très voisin de celui décrit dans les mêmes circonstances par FERIN et VOKAER, selon lesquels la réaction déciduiforme est plus importante que nous l'avons constaté.

Il est difficile d'en donner une interprétation hormonale. L'aplatissement des tubes et la disparition précoce des mitoses sont en faveur d'un effet anti-oestrogénique en dépit de la présence de faibles doses de Mestranol dans le mélange.

La constatation d'une réponse secrétoire hâtive et raccourcie est le reflet d'une activité progestéronique dont l'effet s'avère plus net sur les éléments du chorion dans le cas où ceux-ci présentent un aspect pré-décidual.

Mais il ne faut pas oublier que les secrétions ovariennes peuvent interférer. On sait à cet égard que les 19 norstéroïdes se comportent comme des dépresseurs ovariens ; cette action inhibitrice a une intensité fort variable suivant les cas, comme en témoignent notamment les dosages de la F.S.H.

Ainsi, l'intrication des effets, variable suivant les circonstances, doit-elle sans doute rendre compte des aspects habituels ou atypiques que nous avons rencontrés.

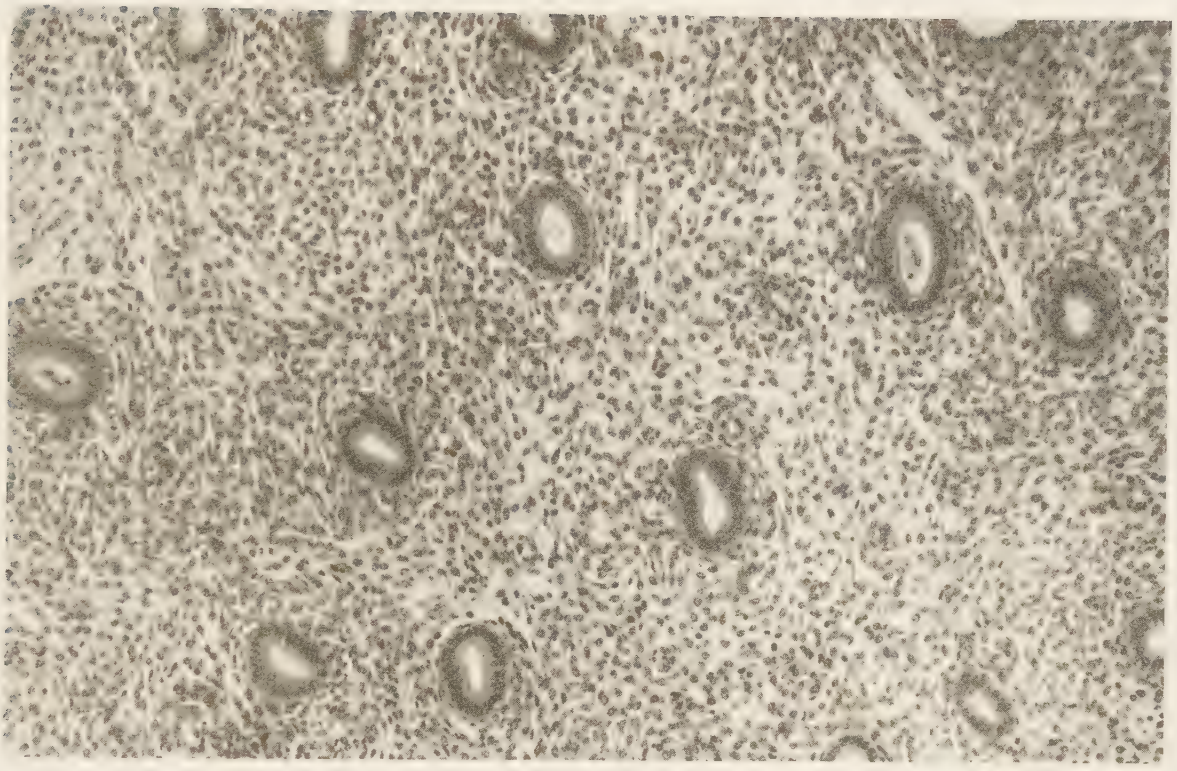


Fig. 1 - Madame BRO . . . 23 ans, 7e jour du cylce, 5e mois de traitement par le Lyndiol. Tubes glandulaires rectilignes, ovalaires, tapissés par un épithélium cylindrique en général unistratifié, qui contient des figures de mitose peu nombreuses. Le stroma cytogène est peuplé d'éléments fibroblastiques.

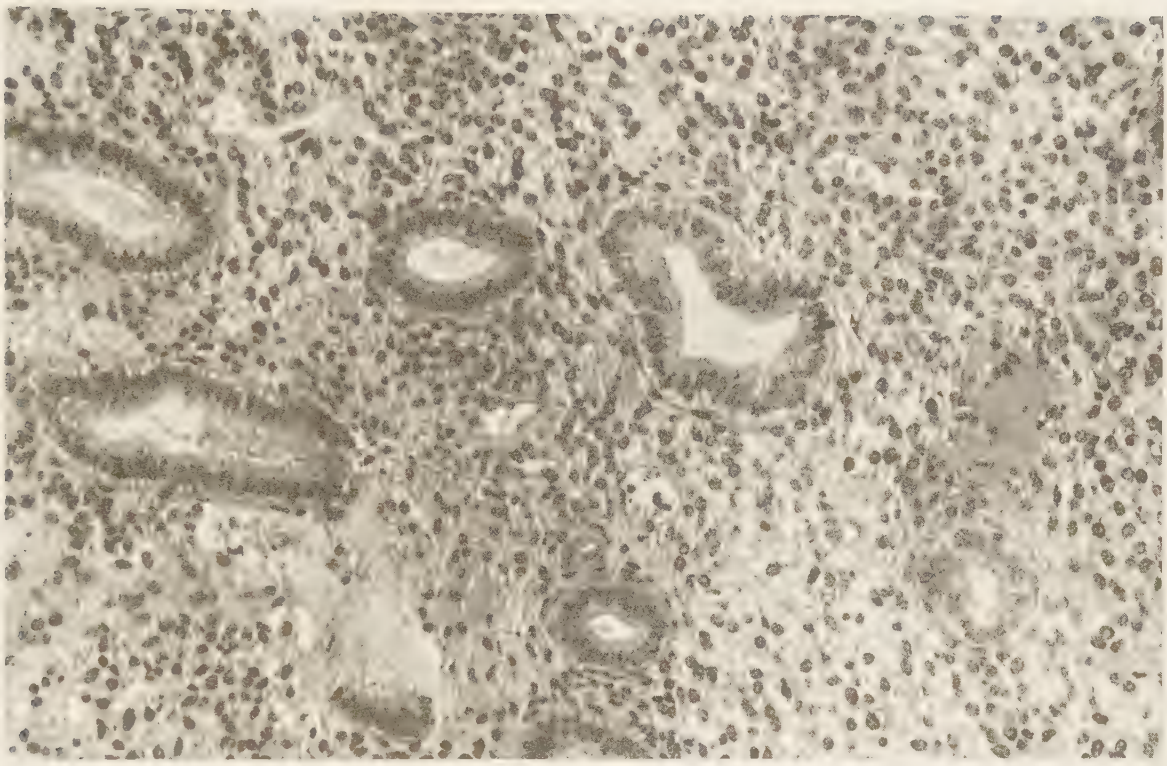


Fig. 2 - Madame KHR . . . 21 ans, 10e jour du cycle, 3e mois de Lyndiol. Fragments peu épais. Tubes rares bordés par un épithélium à noyaux compacts tassés les uns contre les autres, sans mitose. Stroma oedémateux peublé de petits fibrocytes.

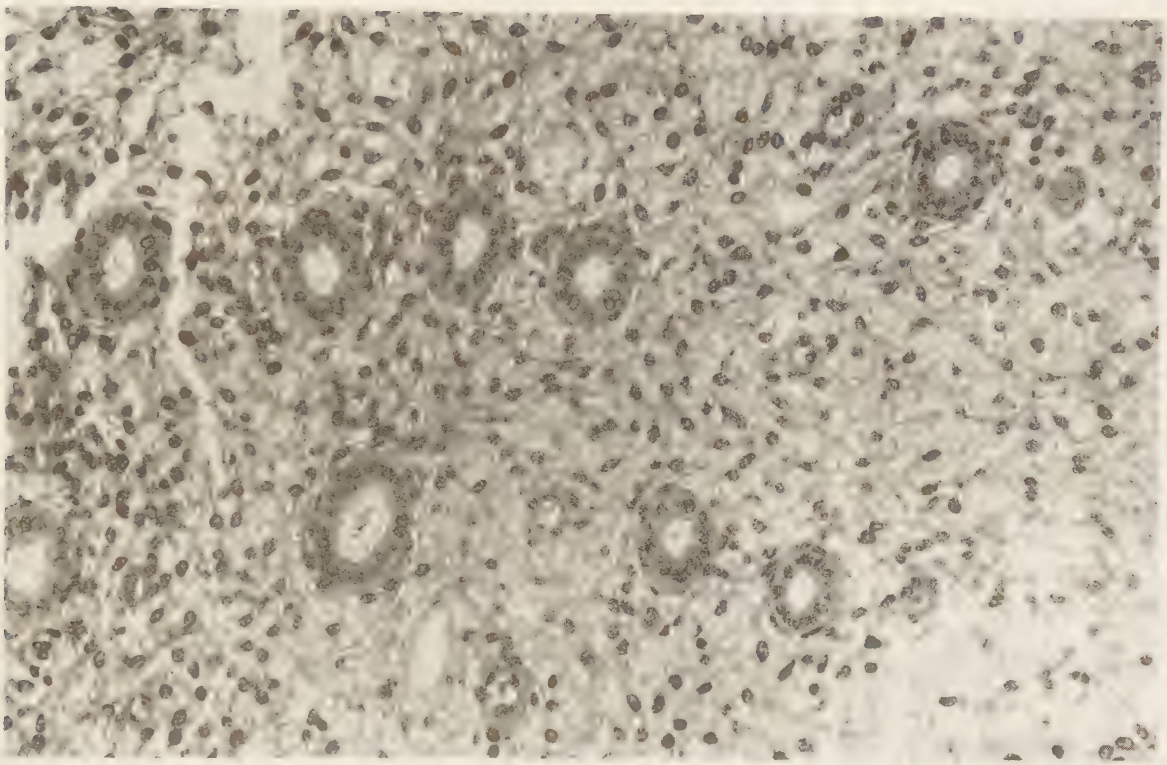


Fig. 3 - Madame KAW . . . 20 ans, 16e jour du cycle, un an de Lyndiol. Endomètre assez abondant. Tubes glandulaires nombreux petits réguliers. Stroma oedémateux fibrilaire, richement peublé de cellules réticulaires et fibrocytaires. Pas d'artérioles spiralées. Capillaires dilatés remplis de sang. Pas d'impression d'atrophie même après un an de traitement.

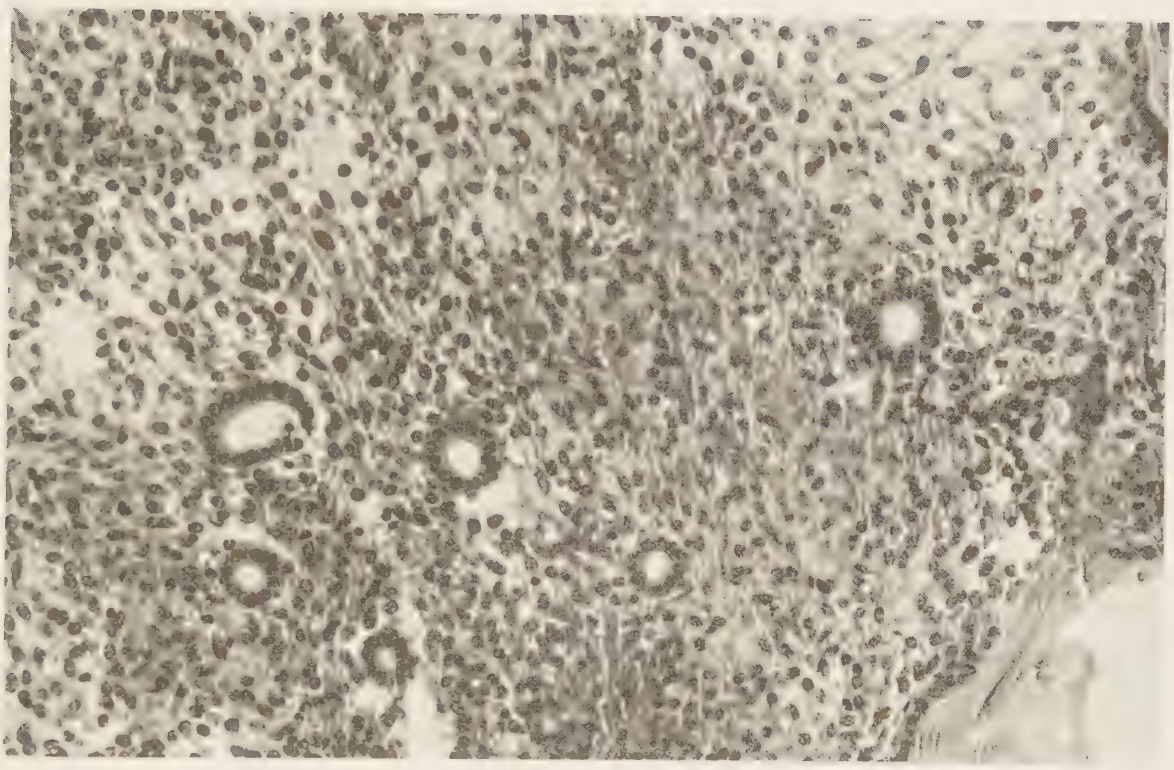


Fig. 4 - .Madame WAR . . . 25 ans, 14e jour du cycle, 3e mois de Lyndiol. Endomètre peu épais. Tubes glandulaires rares, petits bordés par un épithélium quiescent. Faible charge englycogène à la partie apicale des cellules. Stroma assez dense, tassé, constitué de fibrocytes et de celleules réticulaires. Quelques raptus hémorragiques.

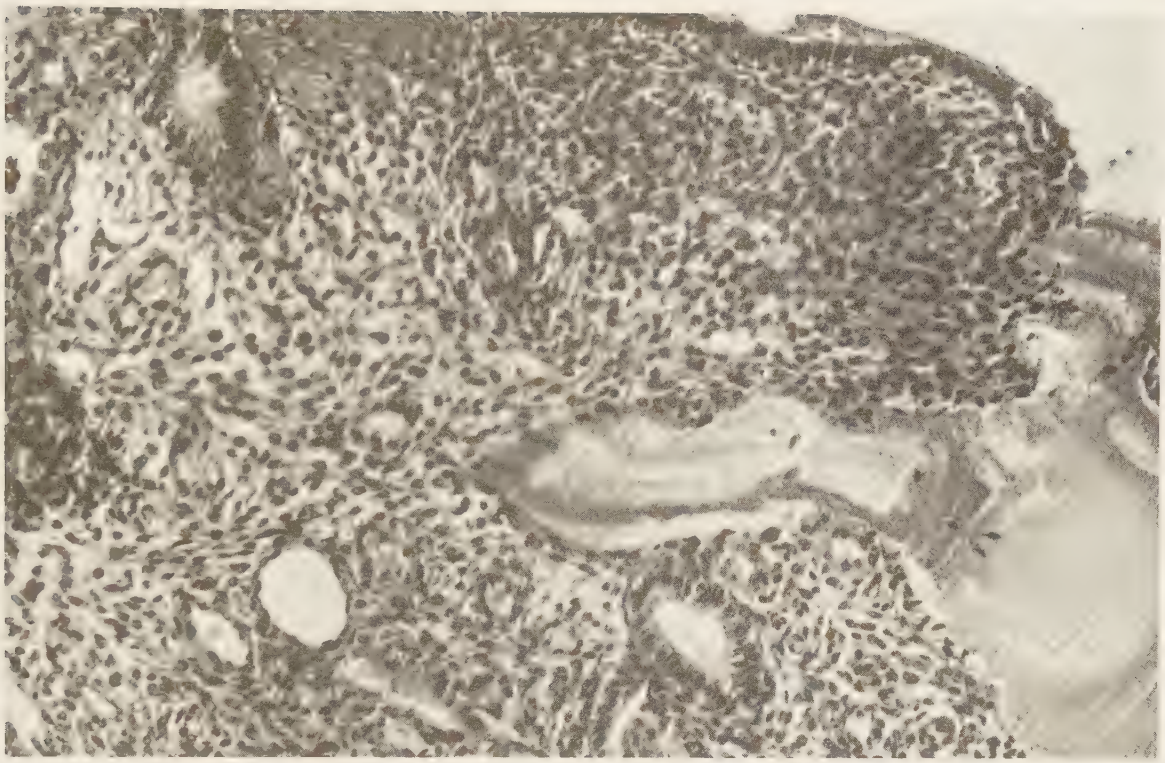


Fig. 5 - Madame VIC . . . 21 ans, 15e jour du cycle, 14e mois d'Enidrel. Fragments très hypotrophiques. Quelques tubes glandulaires petits espacés tapissés par un épithélium cylindrique sans figure de mitose. Le stroma cytogène est peuplé de cellules allongées. La trame réticulinique est bien développée sauf dans certaines plages où se produisent des raptus hémorragiques. Les vaisseaux sont généralement de type capillaire mais il existe aussi quelques artérioles spiralées qui paraissent sténosées et dont les parois sont fibreuses.

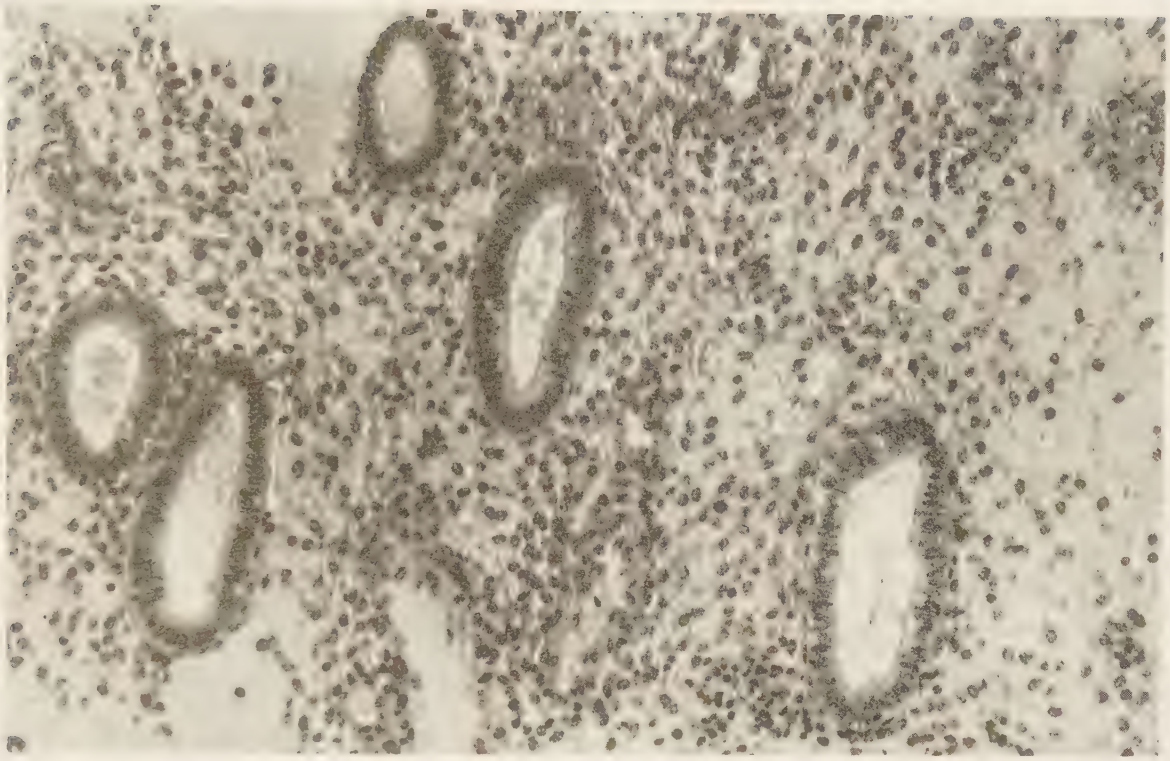


Fig. 6 - Madame DEL . . . 37 ans, 19e jour du cycle, 2e mois d'Enidrel. Tubes glandulaires étroits réguliers, certains dilatés avec des invaginations dans leur lumière. Epithélium à noyaux oblongs, assez florides mais sans mitose. Stroma oedémateux richement peublé de cellules réticulaires. Quelques rares vacuoles de glycogène à la base des cellules quelques raptus hémorragiques.

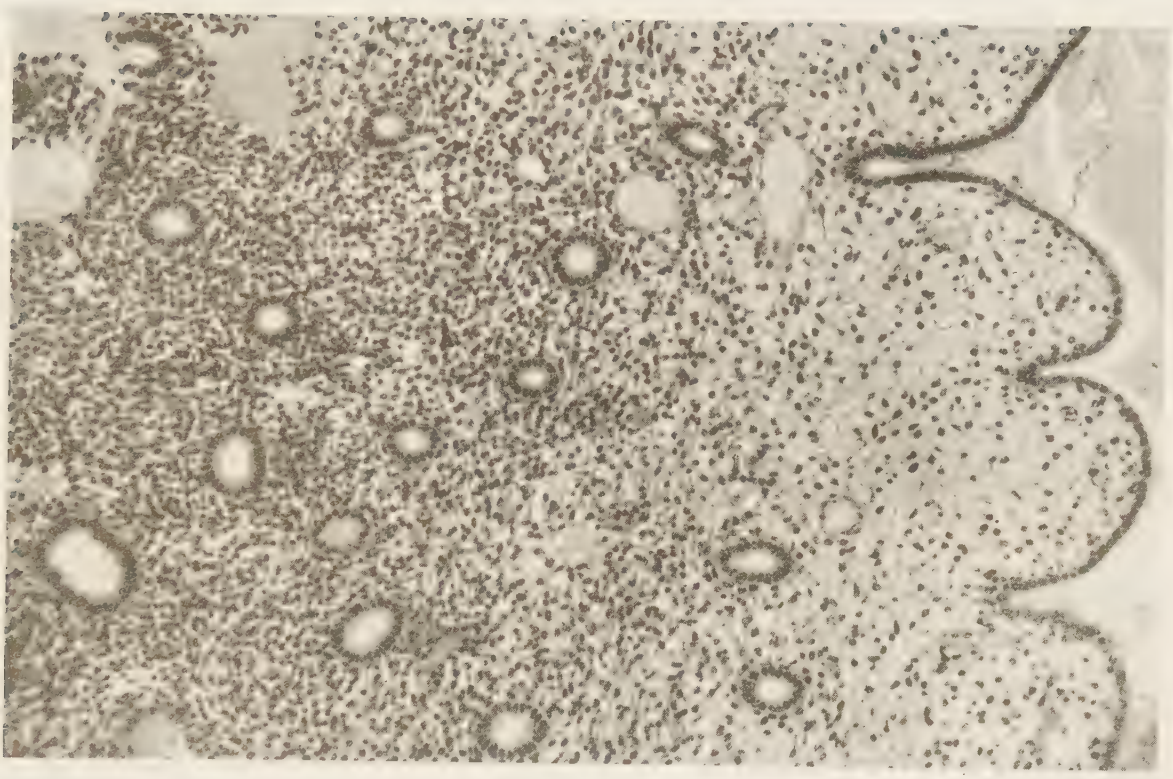


Fig. 7 - Madame KIR . . . 25 ans, 23e jour du cycle, 5e mois de Lyndiol. Tubes glandulaires rares petits réguliers. Très discrète charge en clycogène. Stroma oedémateux, peuplé de cellules réticulaires et fibrocitaires.

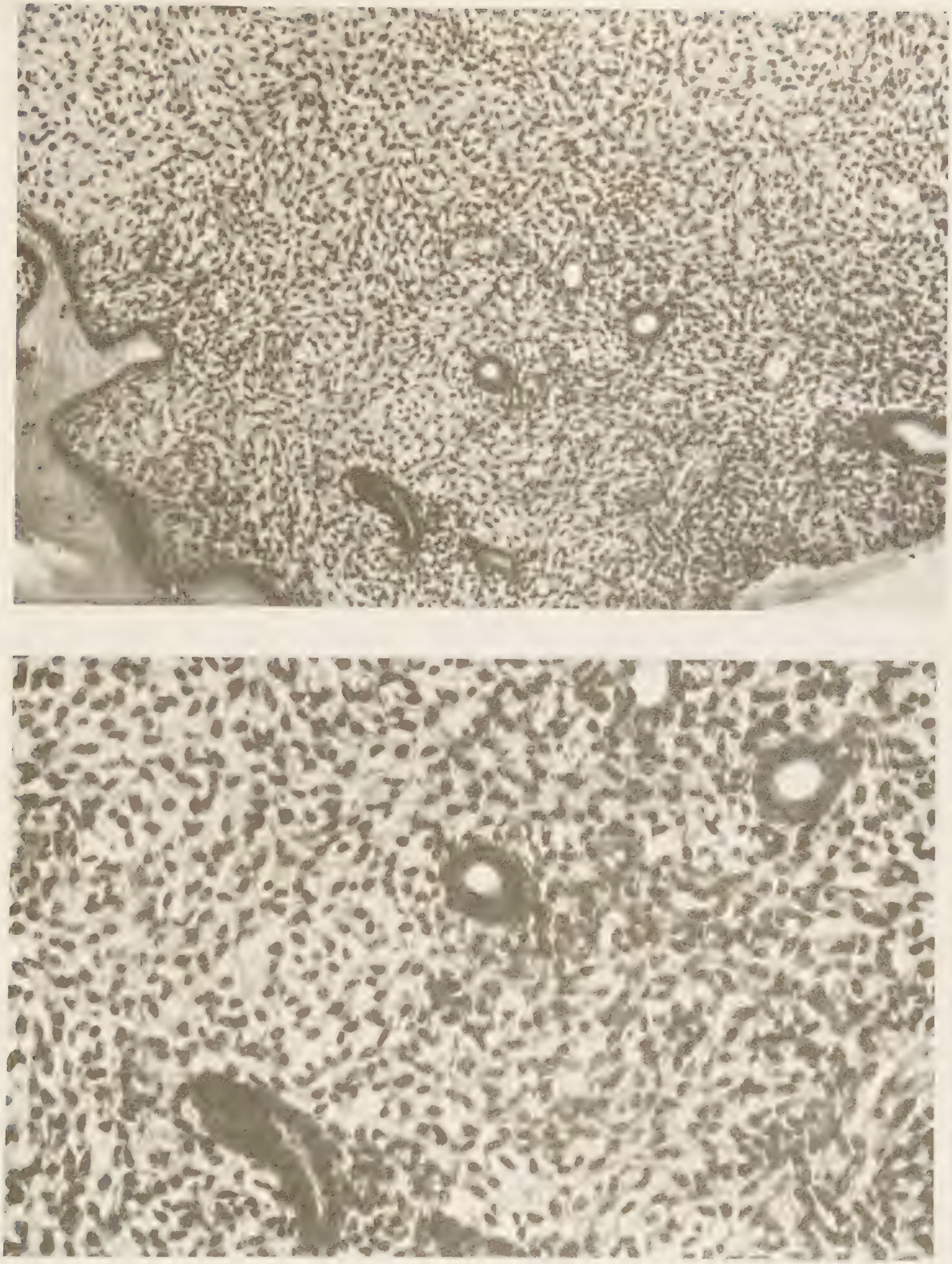


Fig. 8 et 8bis - Madame KIR . . . 25 ans, 23e jour du cycle, 12e mois de Lyndiol. Tubes glandulaires rares bordés par un épithélium cubique. Stroma peuplé de cellules fibroblastiques. Charge glycogénique notable dans le stroma.

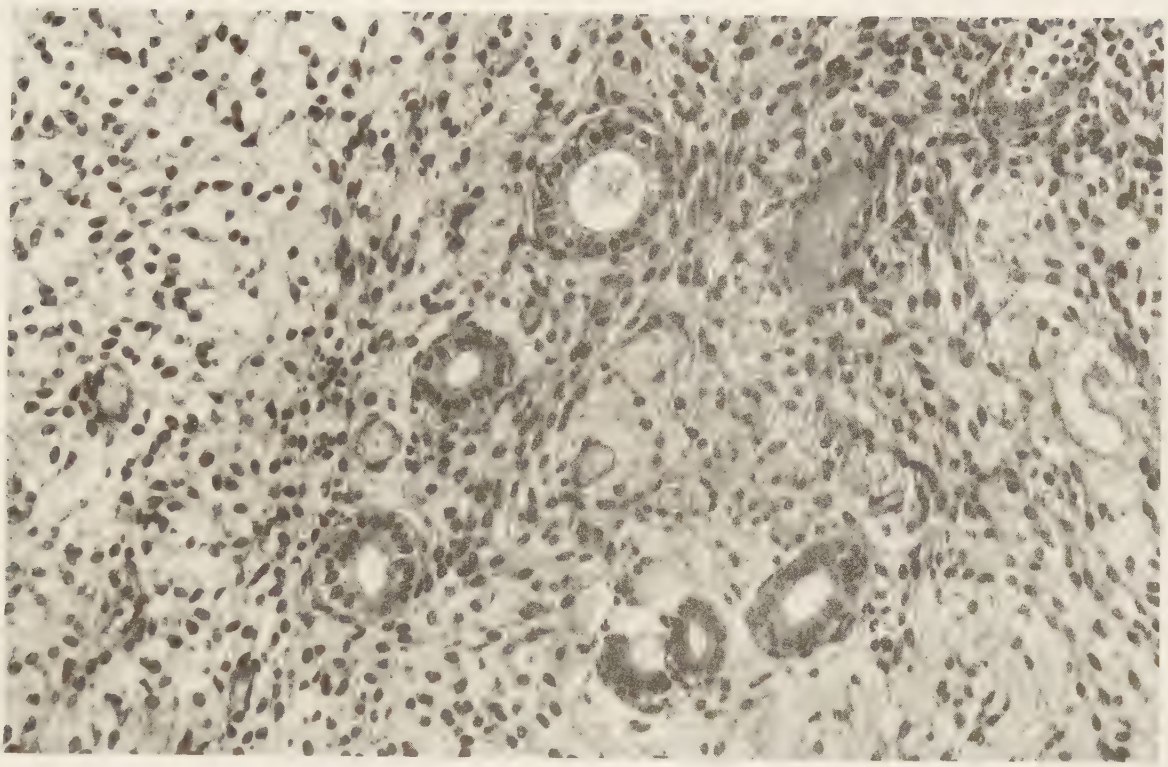


Fig. 9 - Madame BRI . . . 35 ans, 21e jour du cycle, 8e mois de Lyndiol. Tubes glandulaires espacés petits bordés par un épithélium cubique sans figure de mitose. Stroma cytogène peuplé de cellules réticulaires et fibroblastiques avec des plages d'oedème et traversé par des capillaires congestionnés. Charge glycogénique pratiquement nulle tant au niveau des tubes que du stroma.

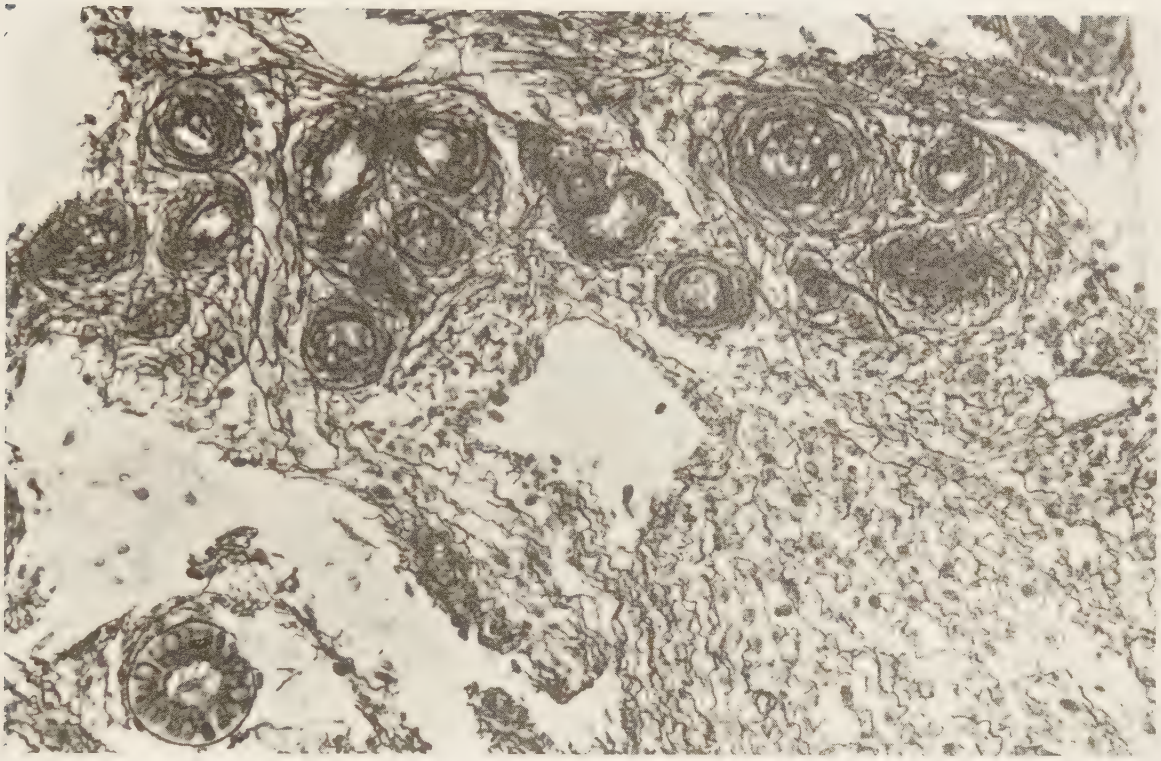


Fig. 10 - Madame BRO . . . 23 ans, 21e jour du cycle, 3e mois de Lyndiol. Noter les artères spiralées aux parois très amincies.

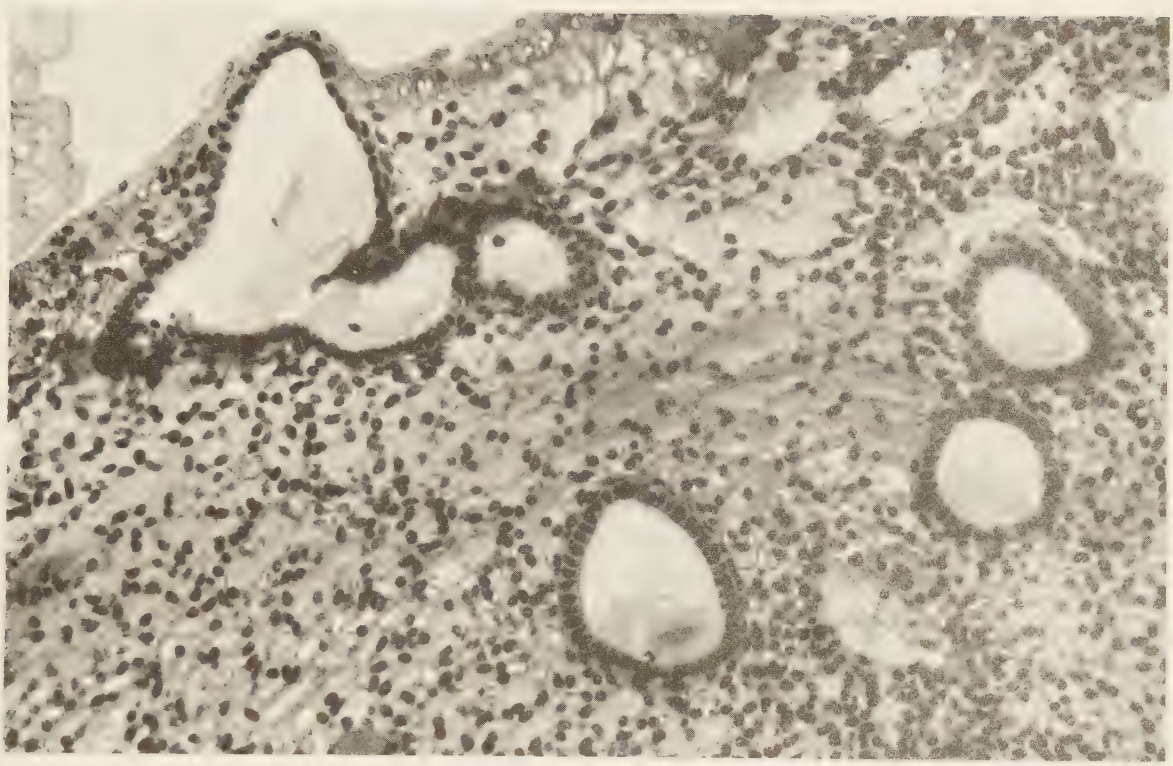


Fig. 11 - Madame BRI . . . 35 ans, 26e jour du cycle, 4e mois de Lyndiol. Fragments petits quelques tubes glandulaires réguliers bordés par un épithélium bas. Stroma dense tassé, fait de fibroblaste. Quelques raptus hémorragiques.

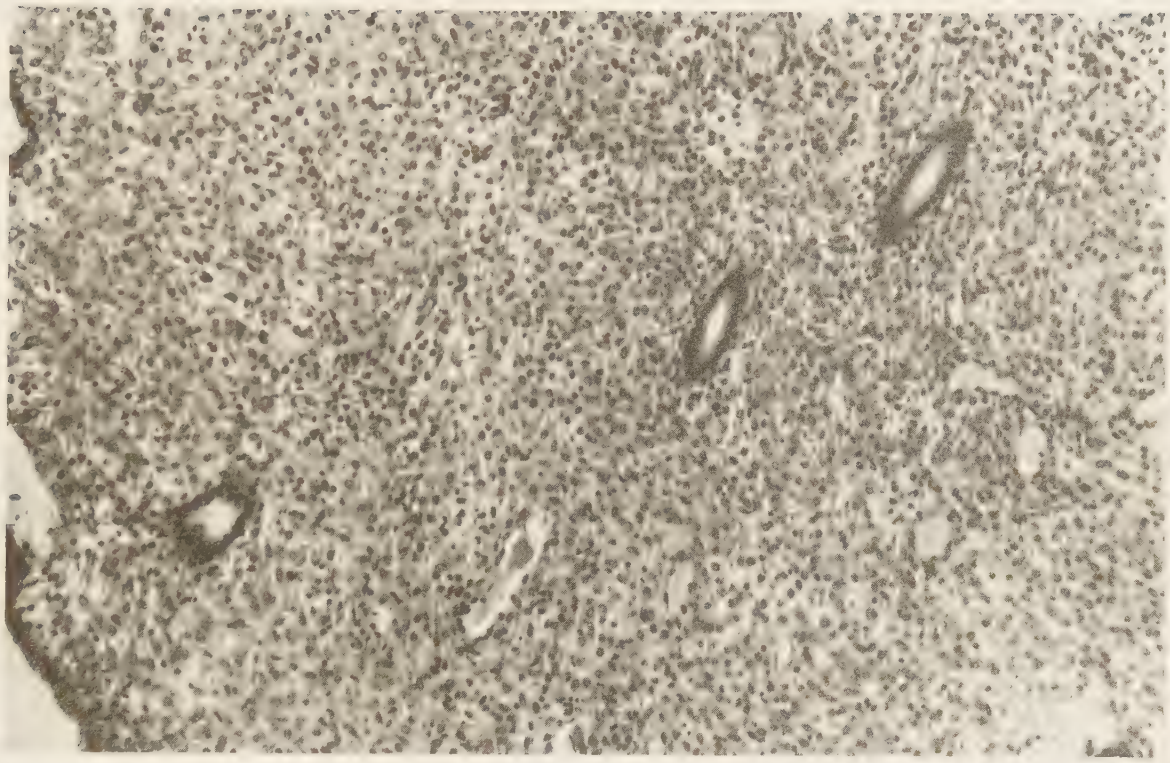


Fig. 12 - Madame BRO . . . 23 ans, 21e jour du cycle, 3e mois de Lyndiol. Tubes glandulaires rectilignes tapisés par un épithélium cylindro-cubique sans mitose à noyaux denses. Le stroma est peuplé de cellules fibroblastiques qui, dans la zone superficielle tendent à prendre un aspect prédéciduiforme.

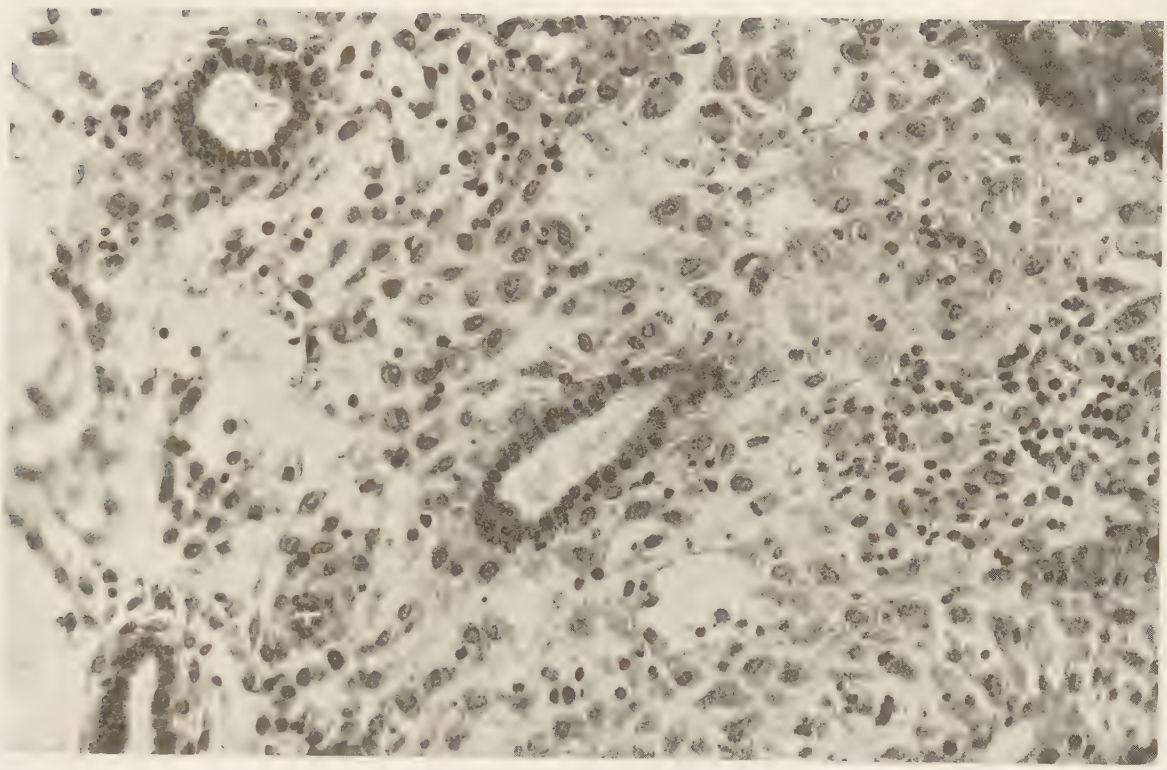


Fig. 13 - Madame NAT . . . 28 ans, 23e jour du cycle, 3e mois de Lyndiol. Tubes glandulaires assez espacés allongés et un peu dilatés, bordés par un épithélium cubique aplati le chorion est peuplé d'éléments réticulaires et fibroblastiques qui en surface prennent un aspect décéduiforme.

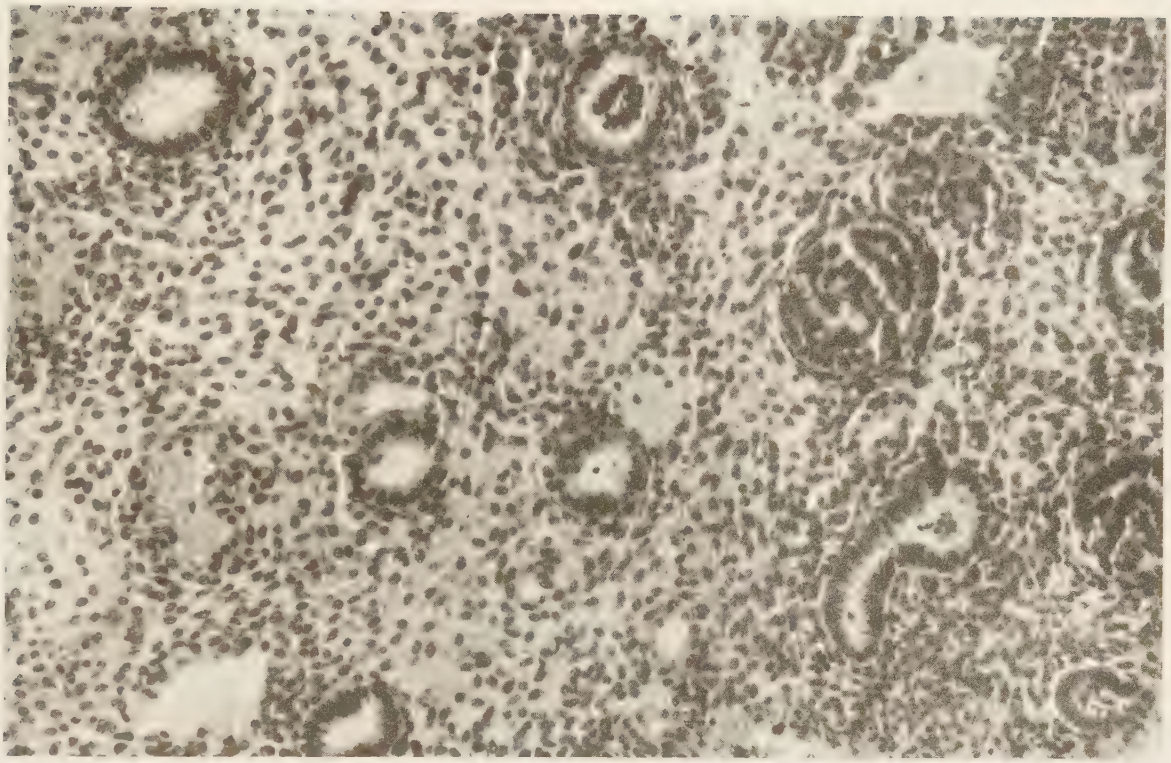


Fig. 14 - Madame VIC . . . 21 ans, 25e jour du cycle, 7e mois d'Enidrel. Tubes glandulaires rares bordés par un épithélium cylindrique dont les noyaux paraissent rétractés et tassés. A noter quelques invaginations dans les lumières. Le stroma cytogène est dense avec des cellules réticulaires. Nombreuses artérioles aux parois hyalinisées. Quelques raptus hémorragiques.

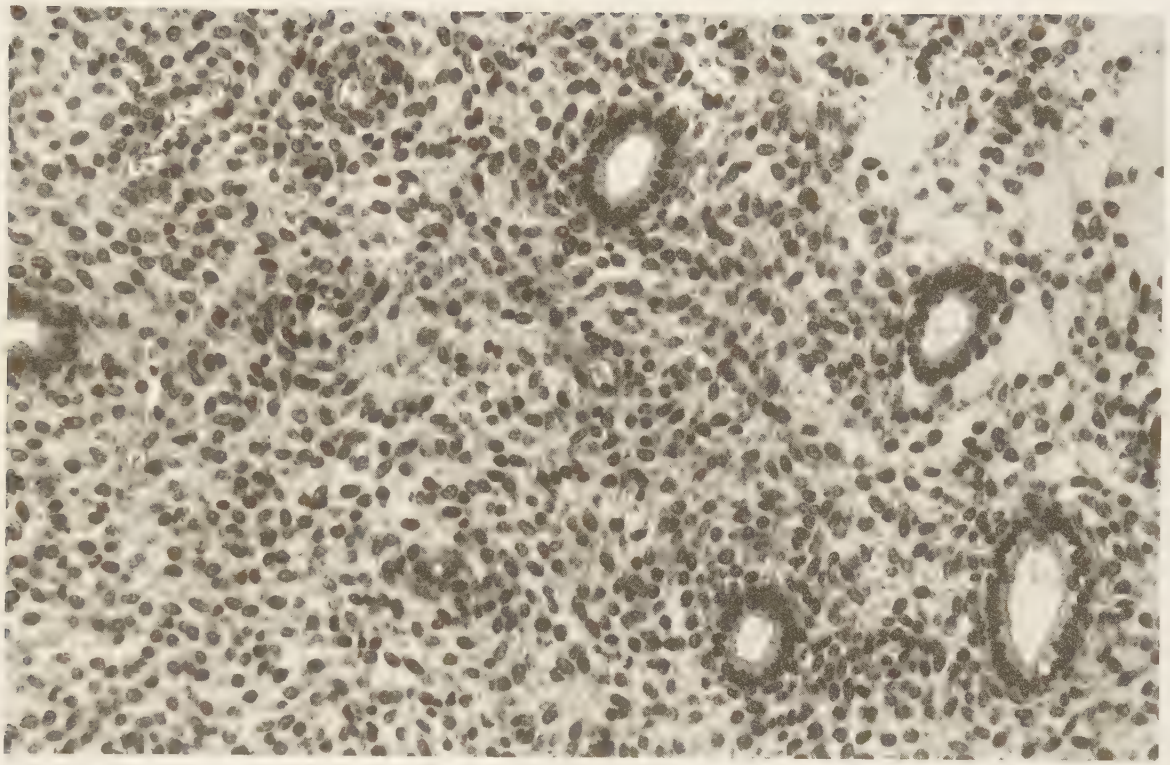


Fig. 15 - Madame REU . . . 35 ans, 24e jour du cycle, 3e mois d'Enidrel. Tubes glandulaires petits, réguliers, rares, perdus au milieu d'un stroma assez épais, bordés par un épithélium dont les noyaux sont tassés. Stroma oedémateux et riche en fibrocyte avec parfois un aspect déciduiforme. Quelques raptus hémorragiques. Capillaires dilatés gorgés de sang.

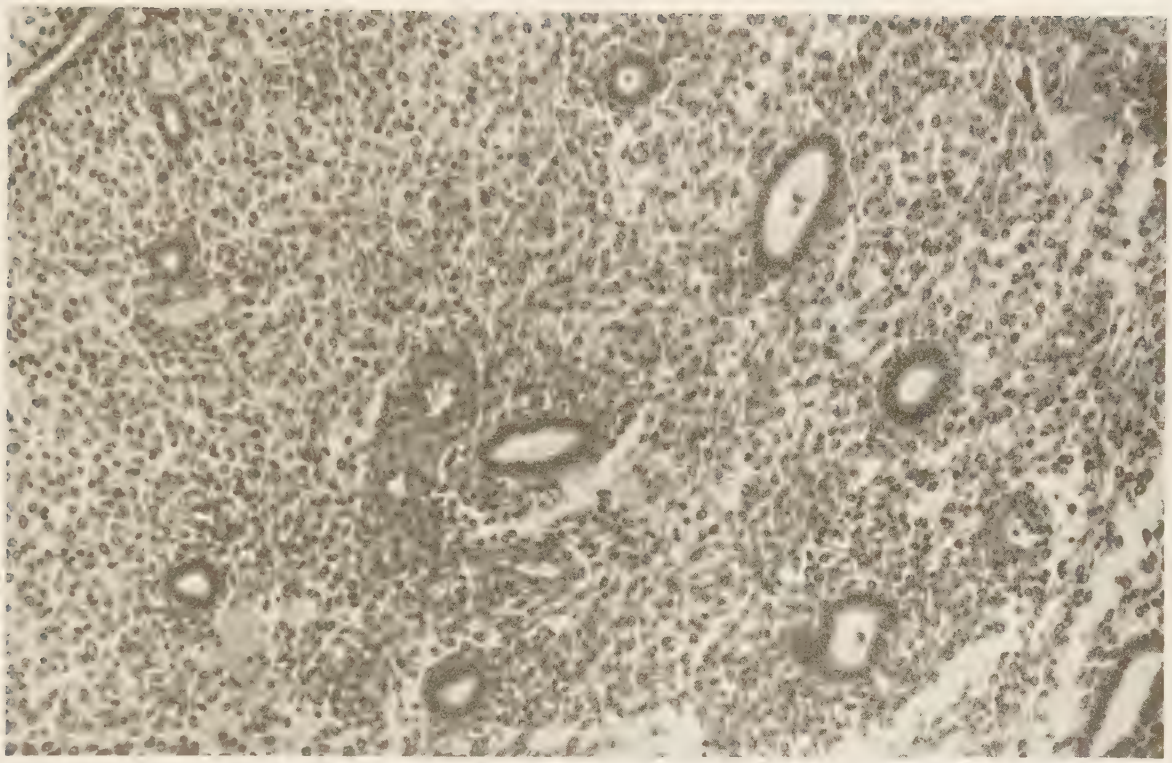


Fig. 16 - Madame KIR . . . 25 ans, 32e jour de traitement ininterrompu par le Lyndiol. Fragments petits, Tubes glandulaires quiescents. Stroma richement peuplé de cellules réticulaires présentant une transformation en cellules déciduiformes. Pas d'artérioles spiralées.

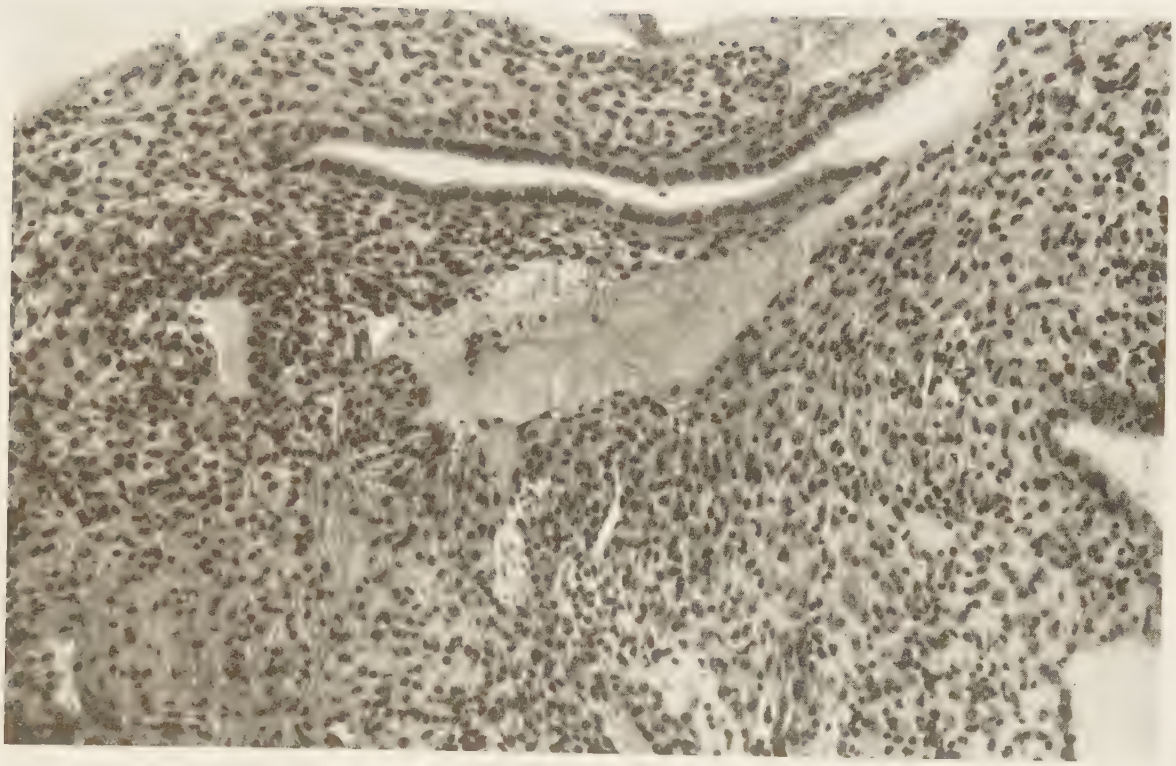


Fig. 17 - Madame DEL. Jac. . . 37 ans, 50e jour de traitement ininterrompu par le Lyndiol. Fragments peu épais larges zones de nécrose hémorragique. Dans les zones où l'architecture persiste caractère déciduiforme, voire décidual des éléments du stroma. Absence presque totale de tubes glandulaires.

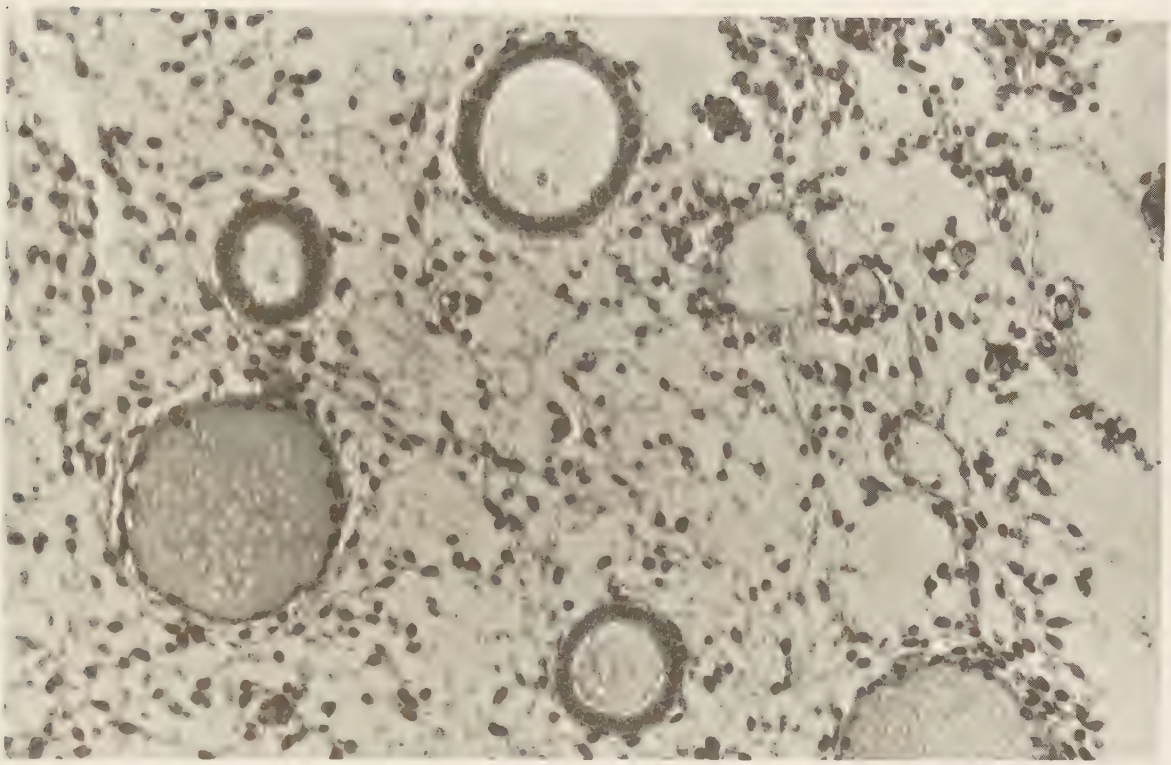


Fig. 18 - Madame GAU . . . 23e jour du cycle, 5 mois de Lyndiol. Tubes glandulaires réguliers bordés par un épithélium dont les noyaux sont quiescents. Stroma très eodémateux peuplé de cellules fibrocytaires. Quelques raptus hémorragiques.

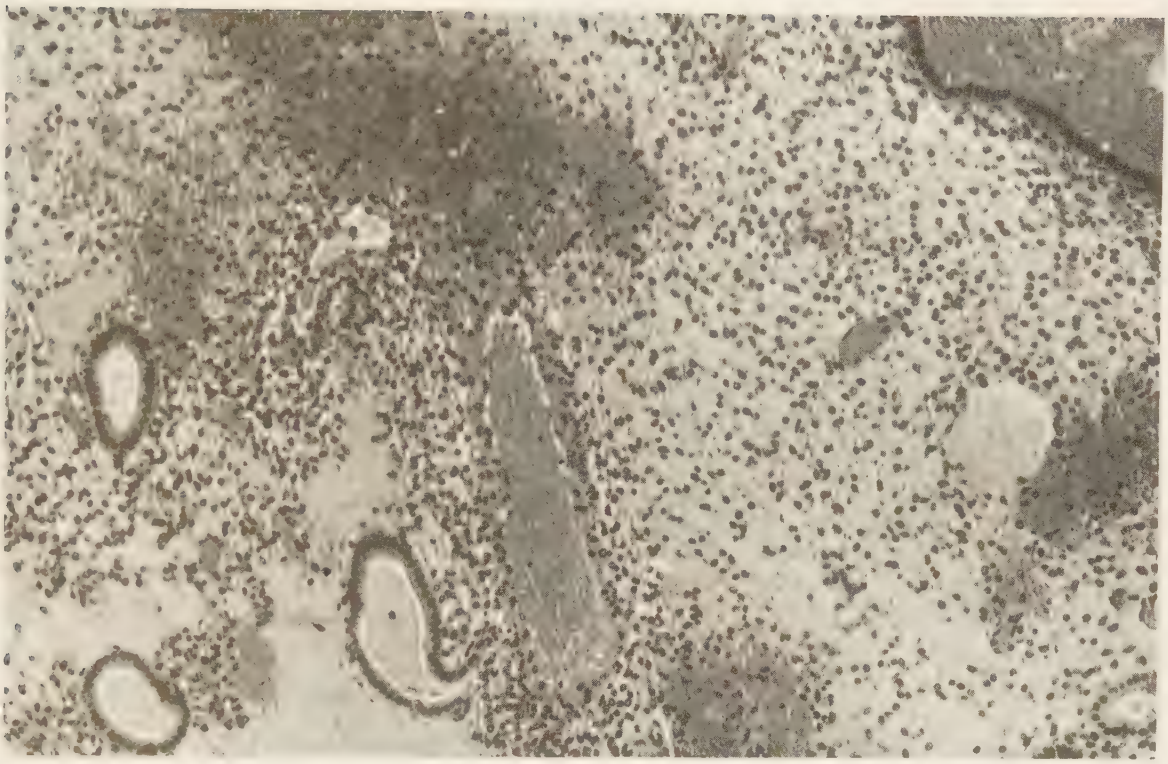


Fig. 19 - Madame GAU . . . 23e jour du cycle, 10e mois de Lyndiol. Fragments épais, tubes glandulaires bordés par un épithélium aplati stroma très oedémateux ponctué de petites cellules réticulaires. Quelques raptus hémorragiques.

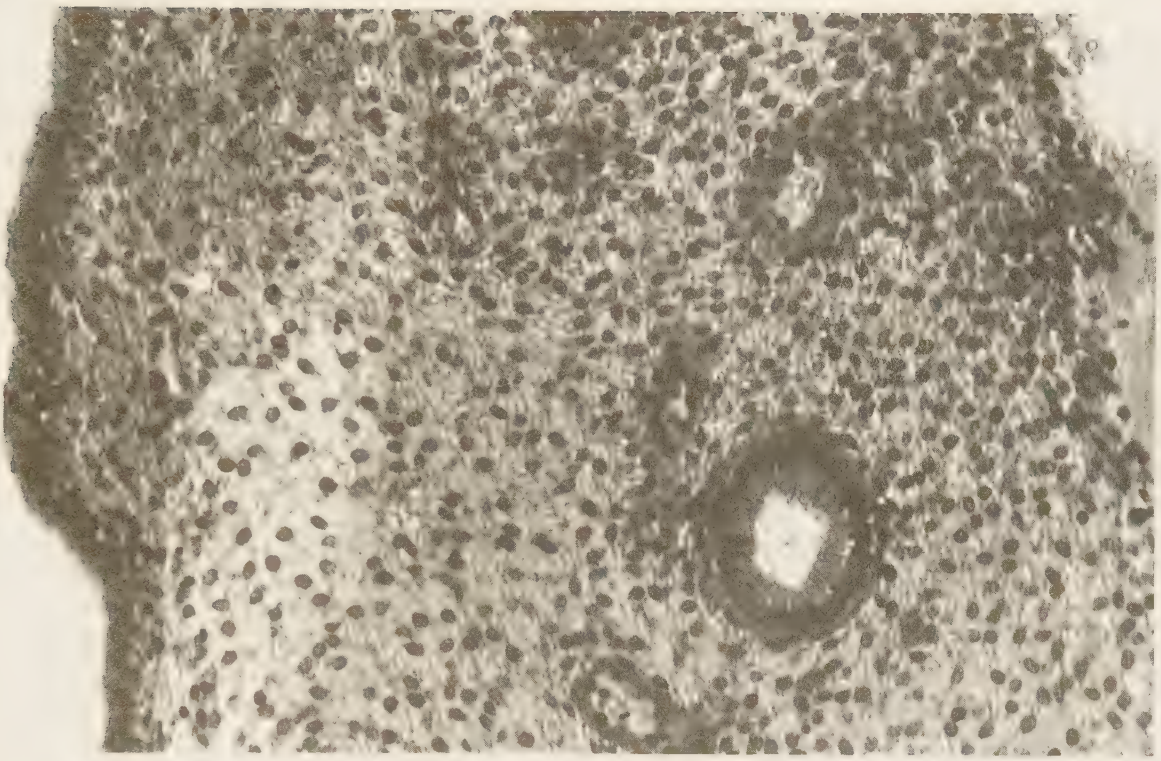


Fig. 20 - Madame REU . . . 35 ans, 25e jour du cycle, 8 mois d'Enidrel. Endomètre mince, sub-atrophique. Tubes rares petits bordés par un épithélium dont les noyaux sont allongés et tassés. Stroma hypoplasique avec petites cellules fibrocytaires.

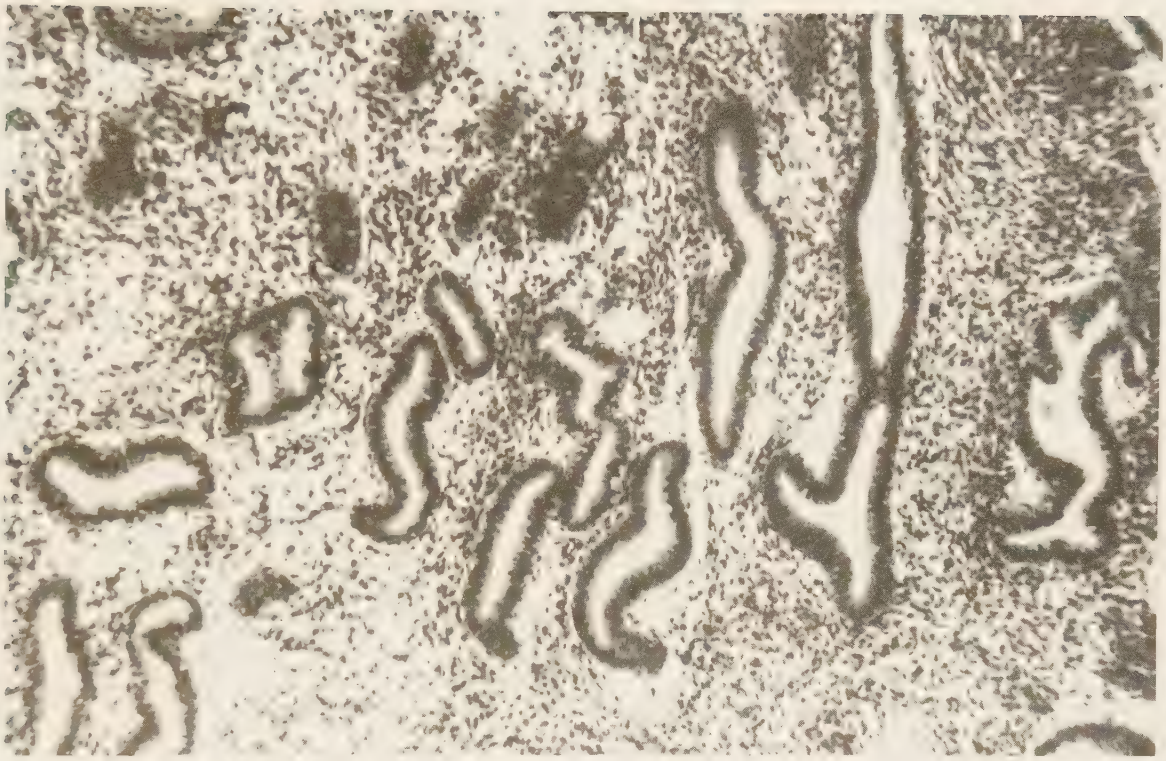


Fig. 21 - Madame KIR . . . 25 ans, 22e jour du cycle, suivant la règle du Lyndiol. Tubes glandulaires allongés et comprenant quelques épines conjonctives en général mal différenciées. Les tubes sont bordés par un épithélium uni ou pluri stratifié qui contient des figures de mitose et présente des vacuoles claires dans les zones sous-nucléaires. Le stroma interstitiel est réticulaire traversé par des artères spiralées. Charge glycogénique assez bonne.

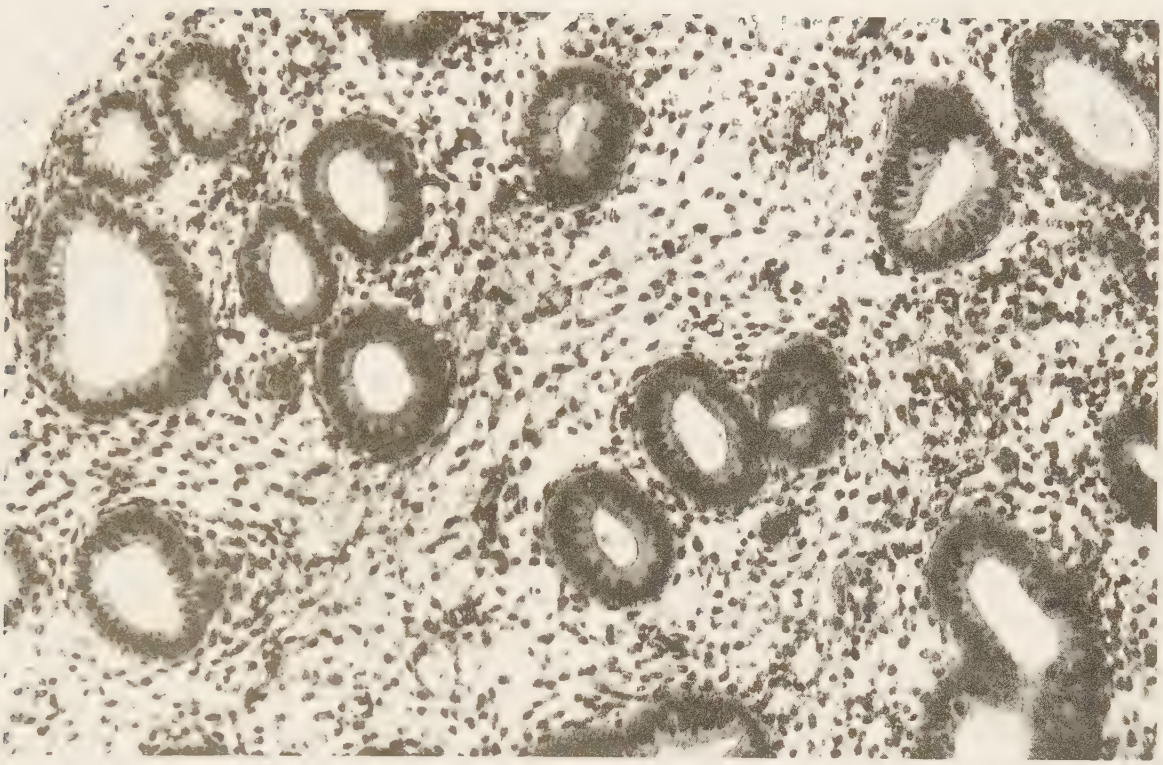


Fig. 22 - Madame REU . . . 35 ans, 20e jour du cycle, 8 mois après un traitement d'un an par l'Enidrel. Endomètre peu épais. Tubes glandulaires nombreux,petits, réguliers, bordés par un épithélium pluristratifié avec nombreuses mitoses. Stroma oedémateux peuplé de fibrocytes et fibroblastes. Quelques vaisseaux dilatés gorgés de sang.

- CONCLUSIONS -

I) Depuis la découverte de la pregneninolone, la synthèse d'un nombre important de progestatifs ou dits tels, a été réalisée. La plupart de ces principes, surtout étudiés en fonction de leur pouvoir contraceptif éventuel, n'exercent pas l'ensemble des actions qui définissent la progestérone. L'effet de ces corps sur la muqueuse utérine notamment est relativement variable suivant les auteurs. Mais il n'existe pas de publication d'ensemble qui donne à ce sujet une idée de leur activité comparée tant chez l'animal que chez la femme.

II) Le Lynestrénol associé au Mestranol, apparaît comme un des plus intéressants. Les effets sur la muqueuse utérine de la femme normale, étudiés dans ce travail sont essentiellement caractérisés par une hypotrophie ou une atrophie des tubes glandulaires, une transformation oedémateuse partielle du chorion qui prend un aspect plus ou moins vacuolaire, une transformation fibroblastique plus ou moins accentuée suivant les cas, une charge en glycogène très limitée, l'absence habituelle d'artérioles spiralées, un développement important des lacunes vasculaires. Cependant, les modifications de la muqueuse ne sont pas toujours aussi stéréotypées et des transformation atypiques ont été décrites.

III) L'aspect général de la muqueuse rappelle sensiblement celui que nous avons constaté en étudiant parallèlement les effets du Noréthynodrel. L'hypoplasie de la muqueuse ne nous a pas paru plus accentuée et la réaction déciduiforme vraie plus rare que certains ne l'ont rapporté.

IV) En microscopie électronique, ont été décrits les tubes glandulaires, les noyaux avec l'absence de corpuscules intra-nucléaires, le cytoplasme et les lacs vasculaires. On retiendra surtout l'aplatissement des cellules avec la modification du rapport nucléo-plasmatique et le développement important des lacunes vasculaires.

==========

BIBLIOGRAPHIE

I. ABRAMSON D. :

Clinical observations on the use of I7-ethinyl-I9- nortestosterone in repeated and threatened abortions. -
Ann. N.Y. Acad. Sc., I958, 7I, 759-76I.

2. ALLEN W.M.

South Med. J.
I95I, 44, 8I7.

3. ALLEN W.M. and WU. D.H.

Effects of I7-ethinyl-I9 nortestosterone on pregnancy in rabbits.-
Fertility and Sterility
I959, I0, 424-438

4. ALVIZOURI M.

Effects of pregesterone on experimental endometrial hyperplasia.
Amer. J. Obst. Gyn. I96I, 82, I224-I227.

5. ANCLA M. et BELAISCH J.

Action de la noresthisterone sur certains corpuscules intra-nucléaires présents dans l'épithélium glandulaire de l'endomètre humain.
Revue fr. d'Etudes Chimiques et biologiques, 3, IX, p. 490

6. ANCLA M., de BRUX J., BELAISCH J. et MUSSET R.

Influence de l'équilibre oestrogène progestérone sur les ultra-structures de l'endomètre humain.
Gyn. Obst. I964, 63, n° 2 et 3

7. ANCLA M., SIMON P., DE BRUX J., ET ROBEY M.

Modifications endométriales après administration prolongée de Lynestrénol. -
Gyn. et Obst. (à paraître)

8. AYDAR C. K. and GREENBLATT R. B.

Clinical evaluations on a new progestational agent "Allylestrenol". -
Acta Endocr. 38, I96I, 4I9.

9. BACKER Jr M. H.

Isopregnenone (Duphaston) : a new progestational agent.
Obst. and Gyn. I962, I9, 724-729

I0. BACKER Jr M. H.

Clinical experiences with isopregnenone (Duphaston) :
a synthetic progestin. -
Intern. Congress on Hormonal steroids, Milan, Mai I962.

II. BALDRATTI G. TANI F. et PENATI M. R.

Effetti endocrini secondari del 6-alfa-metil-I7-alfa-acetossiprogesterone. I: Aeione corticoide Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecologia, I959, 82, fasc. 4,5,6.

I2. BALDRATTI G. ARCARI G. et CHINI V.

Effetti endocrini secondari del 6-alfa-metil-I7-alfa-acetossiprogesterone. 2 : Azione androgena, antiestrogena e antigonadotropica. Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecologia, I959, 82, fasc. 4, 5, 6.

I3. BARGLIN N. E. -

Acta Endocr. I956, 22, 49.

I4. BARTON M. et WEISNER B. P.

The thermogenic effect of progesterone.
Lancet I945, 2, 67I.

I5. BEAUCHAN G.

Les follicules plissés de l'ovaire féminin: étude histologique. -
Assoc. Anat. I95I, 65, I47.

I6. BERGSTON L. Ph.

Bibliotheca gynaec. I959, fasc. 20, 45

I7. BERNARD I. (Mme)

Résultats cliniques avec un représentant des retro-stéroïdes, la 6 déhydro-retro-progesterone. - Inter. Congress on Hormonal Steroïds, Milan, mai I962.

I8. BICKERS W.

Progesterone : A comparison of intramuscular, oral and sublingual routes of administration. -
J. clin. endoc. metab. I949, 9, 736.

I9. BISHOP P. M. F. BORELL U. TILLINGER K. G. et DICZFALUSY B.

The effects of dehydrogesterone on human endometrium and ovarian activity. -
Acta endoc. I962, 40, 203-2I6

20. BORDE R. et ZARA M.

Les perspectives nouvelles ouvertes par l'utilisation des progestatifs de synthèse.
Rev. Franç. d'Endocr. - T. IV, décembre I963.

2I. BORGLIN N. E. -

Acta Endocr. I962, 39; 4I5

22. BORGLIN N. E.

Clinical evaluation of the progestational effect of allyestrenol. -
Acta Endocr. I960, 35 (suppl. 58), I-I5.

23. BORY, CAPLIER

Etude clinique d'un nouveau progesteronique

Thérapie I962, XVII, 227.

24. BRENNAN and RUSSEL J. KROAY.

Chlormadinone acetate, a new highly active gestation - supporting agent.-
Acta Endocr. I963, 44, p. 367

25. BRET A. J. SIMON S.

L'emploi du norethynodrel au cours des anomalies menstruelles.
Rev. Franç. de Gyneco. Obst. Janv. I963, n° I, p. 6I-89

26. BRODY S. et WESTMAN A.

Acta Endocr. I958, 27, 492

27. BRUX (J. de)

La biopsie d'endomètre, moyen d'investigation de l'activité hormonale de l'ovaire. -
Sem. Hôp. I962, N° 42 à 45, 23-65.

28. BRUX (J. de)

Modifications subies par l'endomètre au cours d'un cycle menstruel normal.
Encyclopédie Méd. chirurgicale.

29. CAVALIERO C., MARTINI A. et PECILE L.

Progestativi ed ipofisi morfologia e funzione. In Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecologia, 1959, 82, fasc. 4, 5, 6.

30. CHAPPEL C. I. et al. -

Biological studies on new orally active 6, 17, halogenated progesterones. -
Acta Endocr. 1960, 35, (sup. 51), 915.

31. COHEN M. R.

Amer. J. Obst. Gynec. 1956, 72, 1103.

32. COHEN R. et STEIN P.

Usage de la pregnenincione en clinique.
Amer. J. Obst. Gynecol. 1940. 40, 713-724.

33. COOK H. H. et al.

Oral contraception by norethynodrel.
Am. J. Obst. Gynec.; 1961, 82, 437-445

34. CORNER J. W. et CSAPO A.

British Med. 1953, 481, 687.

35. COTTE G.

Traitement par la progesterone des amenorrhés fonctionnelles secondaires.-
Ann. Endocrinol. 1944, 5, 65.

36. COURRIER R. et JOST A.

C.R. Sté Biol. 1939, 130, 1515.

37. COURRIER R. et JOST A.

La pregnenincione assure le maintien de la grossesse chez la lapine gestante castrée. -
C. R. Sté Biol. 1938, 130 - 1120

38. DAVIT A. et al.

The progestational activity of some alkylated ethisterones.
Pharm. and Pharmacol. 1957, 9, 924-934.

39. DAVIS M. E. et PLOTZ E. J.

Recent Progress Hormone Res. I957, I3, 347

40. DAVIS M. E. et WIELD G. L.

I7, alpha-hydroxyprogesterone caproate. A new substance with prolonged progestational activity. A comparison with chemically pure progesterone. -
J. clin. Endocr. Metab. I955, I5, 923.

4I. DAVIS M. E. et WIELD G. L.

I7-alpha-hydroprogesterone acetate. An effective progestational substance on oral administration. -
J. clin. Endocr. Metab. I957, I7, I237.

42. DAVIS M. E. et WIELD G. L.

Long-acting progestational agents. I7-ethinyl-I9-nortestosterone enanthate, I7-alpha-hydroxyprogesterone caproate and I7-alpha-hydroxyprogesterone acetate.
Geburtsh. u. Frauenh. I957, I7, 9I6.

43. DELLEPIANE G.

I nuovi progestinici al vaglio della terapia delle anomalie mestruali in eccesso in Symosium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecologia, I959, 82, fasc. 4, 5, 6.

44. DESAULLES P. A. et KRAHENBOHL Ch.

Moderne Etnwicklung auf dem Gebiet der Gestagen therapie in Moderne Entwicklungen auf des Gestagengebiet.
H. Nowakowski, Berlin I960, Ed. Springer.

45. DJERASSI D. et al.

Synthesis of I9-nor-I7-alpha-ethinyl-testosterone and I9-nor-I7-alpha-testosterone. -
J. Am. Chem. Soc. I954, 76, 4092

46. DOMINGUEZ et coll.

Clinical evaluation of a new oral progestin : Chlormadinone.
Amer. J. obst. I962, 84, I478-I486.

47. DRILL V. A. et SAUNDERS F. J.

Biological activity of norethy nodrel.-
Proceed of a Symposium on I9-Nor- Progest. Steroids Searle Research Mab/ Chicago, I957.

48. DRILL V. et SAUNDERS F.

Hormones and the aging process. -
Acad. Press., N.Y. I956.

49. ELTON R.C. et COLTON F.B.

Symposium of the Am. Chem. Soc., Kingston R.I. June I960.

50. EMORY SEEGAR G.

Effet histologique de la progestérone sur l'hyperplasie de l'endomètre.
Amer. J. Obst. Gynec/ I940, 39, 469-476.

5I. ENGEL C. R. et NOBEL R. L.

Concerning the progestational activity of 2I-Halogenated progesterones.
J. Clin. endoc. métabol., I957, 6I; 3I8-320.

52. EPSTEIN J. A. et al.

Comparative pharmacological and clinical activity of I9-nortestosterone and I7-hydroxyprogesterone derivatives in man.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 560-57I.

53. FERIN J.

Efficacité comparée des voies d'administration perlinguale et gastro-intestinale de l'anhydro-oxy-progesterone chez une femme ovariectomisée. -
Ann. Endocrinol. I947, 8, 62.

54. FERIN J.

De la vitesse d'apparition des vacuoles glycogéniques chez les femmes ovariectomisées folliculinisées, lors de la charge progestérogénique.
Ann. Endocrinol. I947, 8, 69.

55. FERIN J.

La II-déhydroprogesterone chez la femme.
Ann. Endocrinol. I950, II, I79.

56. FERIN J.

6ème Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie - Springer, Berlin, I960.

57. FERIN J.

Advance abstracts of symposium lectures and round table discussion, First International Congress of Endocrinology, Copenhagen I960 Acta endocr. Suppl. I96I, 50, I49.

58. FERIN J.

Acta Endocrinol. I962, 39, 47

59. FERIN J.

Progestational activity of certain I9 norstéroïd Comparative assays in oophorectomized women.
J. clin. Endocr. Metab. I957, I7, I252-I255.

60. FERIN J.

La methyloestrénolone : nouvelle substance progestérogène.
Bull. Soc. R. Belge Gyn. Obst. I956, 26, 702-708.

6I. FERIN J.

Découverte d'un stéroïde progestérogène très actif chez la femme.
Ann. Endocrinol., I956, I7, 26I-267.

62. FERIN J.

A new substance with progestational activity: comparative assays in ovariectomized women.
Clinical results. Acta Endocr. I956, 22, 303-3I7.

63. FERIN J.

Hypoestrogenic amenorrhéa and stérility induced by Lynestrénol.
Int. Journ. of Fertility. IX, I, Janv. 64

64. FERIN J.

Artificial induction of hypooestrogenic amenorrhéa with métylestrénolone or with Lynestrenol.
Acta Endocr. 39, I962, 47

65. FERIN J. et VANEK R.

Effets de la méthyloestrénolone sur la stéroïdogénèse de la femme non enceinte.
Annales d'Endoc. I9, n° 3, mai I958.

66. FIESER L. F. et FIESER M.

Steroids N.Y. I959. Reinhold Publishing Corporation.

67. FISHER H. et Al.

Métabolisme de la progestérone, excrétion du pregnandiol pendant le cycle menstruel.
Amer. Journ. Obst. Gynec. I952, 63, 6I3-6I9.

68. FORBES Th. R.

Quelques observations sur le métabolisme et la physiologie de la progestérone.
Ann. Endocrinol. I950, II, I40.

69. FOSS G. L.

Clinical experience with norethisterone and norethisterone acetate.
Brit. Med. J. I960 , vol. II, II87-II9I.

70. FOTITCH J.

La progestérone dans l'engorgement douloureux des seins.
Gyn. et obst. I950, 49, 96.

7I. FRIED J. et Al.

Some biological activities of certain progestogens: 9-and I2-halogenated II-oxyprogesterones.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 494-499.

72. GARCIA C. R. et al.

Effects of three I9-nor-steroïds on human ovulation and menstruation.
Amer. Journ. Obst. Gyn. I958, 75, 82-97.

73. GAUDEFROY M.

Soc. Med. Lille, I950, 68, 202.

74. GILBERT-DREYFUS

Les glandes endocrines, 2 vol.
Expansion Scient. Fr. Ed. Paris , I963.

75. GOISIS M. et CAVALLI P.

Essais expérimentaux chimiques d'une nouvelle hormone progestative: l'acetate de 6-alpha méthyl-I7-alpha-hydroxyprogesterone.
Presse Méd. I959, 67, I3II-I3I2.

76. GOISIS M.

Considerazioni sulla somministrazione protatta di un nuovo progestativo di sintesi in Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecologia, I959, 82, fasc. 4, 5, 6.

77. GOLD J. J. et COHEN M. K.

Clinical application of I7-hydroxyprogesterone I7-n-caproate.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 69I-703.

78. GOLD J. J.

A symposium on steroid compounds exhibiting progestational effects.
Searle research laboratory, I957 .

79. GRASSET J.

Caractéristiques de quelques norstéroïdes et leur utilisation en thérapeutique.
L'hôpital 738 bis, Mai I963.

80. GRASSET J. et GAUTHIER R.

Essais thérapeutiques de deux I9-norstéroïdes: Norethindrone et Norethynodrel.
Presse Médicale, 6 Janvier I962.

8I. GREENBLATT R. B. et CLARK S. L.

The use of newer progestational preparations in clinical practice.
M. Clin. North America. Philadelphia, W. B. Saunders Co., I957, p. 587.

82. GREENBLATT R. B. BARFIELD W. E. CLARK S. et BROWN N.

Physiological effectiveness of oral progesterone,
J. Clin. Endocr. Metab. I950, I0, 886.

83. GREENBLATT R. B.

The progestational activity of I7-ethinyl-I9-nostestosterone.
J. Endocr. Metab. I956, I6, 869-875.

84. GREENBLATT R. B. et al.

A new test for efficacy of progestational compounds.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 7I7-72I.

85. GREENBLATT R.B. et al.

Delay of menstruation with norethinodrene, an orally given progestational compound.
J. Am. Med. Ass. I958, I68, I46I-I463.

86. GRUNBACH et al.

On the fetal masculinizing action of certain oral progestins.
J. Clin. Endocr. Metab. I959, I9, I369-I380.

87. HECHT-LUCARI G.

Antagonismi e sinergismi fra steroidi ormonali in Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecol. I959, 82, fasc. 4, 5, 6.

88. HELLER C. G. et al.

Effects of progestational compounds of the reproductive processes of the human.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 649-665.

89. HERTIG A. et al.

Amer. J. Anat. I956, 98, 435.

90. HERTZ R. et al.

Progestational activity of orally administered I7-ethinyl-I9-nortestosterone.
Endocrinology, I954, 54, 228-230.

9I. HERTZ R. et TULLNER W. N.

Progestational activity of certain steroid I7-spirolactones.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I958, 99,, 45I.

92. HERTZ R. et al.

Progestational effectiveness of I9-norethinyl-testosterone by oral route in women.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I956, 9I, 4I8-420.

93. HOLMSTROM B. G.

Proceedings of a symposium on I9-nor-progestational steroïds.
Searle Research Laboratories. Chicago I957.

94. HOLMSTROM E. G.

Biological activity of I7-hydroxyprogesterone in the mouse, rabbit and human being.
J. Clin. Endocr. Metab. I957, I7, 667-672.

95. HOOKER C. W. et FORBES T. R.

A bio-assay for minute amounts of progesterone.
Endocrinology I947, 4I, I58-I69.

96. HOOKER C. W. et FORBES T. R.

Specifity of the intra-uterine test for progesterone.
Endocrinology, I949, 45, 7I-74.

97. HUSSLEIN H. et HOFMANS W.

Ein neues orales Gastagen (Anta) zur Behandlung funktioneller Bentungen.
Wiener Klin. Woche, I959, 7I, 67I-673.

98. IGARASHI M.

Fertility and Sterility, I957, 8, 362.

99. JUNKMAN K.

Ueber protrahiert wirksame gestagene.
Arch. exp. Path. u. Pharmakol. I954, 223, 244.

I00. KAISER R.

Der cytostatische Effekt verschiedener gestagener Substanzen in Moderne Entwicklungen auf dem Gestagen-gebeit. H. Nowakowski, Berlin, I960, Ed. Springer.

I0I. KLEIN M. et MEYER G.

Lutéine: production d'une nouvelle phase lutéinique au cours de la gestation chez la lapine.
Gyn. et Obst. I947, 46, 634.

I02. KUPPERMAN H. S.

The use of new progestational hormones.
Fed. Proc. I959, I8, I07I.

I03. LAROCHE C. et NENNA A.

Les nouveaux progestatifs de synthèse.
Rév. du Prat. I963, I3, I8, 2247.

I04. LAURITZEN Ch.

Gestagene: Gestagen metaboliten und Basal-temperatur in moderne Entwicklung auf dem Gestagengebiet.
H. Nowakowski, Ed. Springer, Berlin I960.

I05. LEONE U. et SALVADORI B.

Pregnene (4-5)-3-20-dione e 20-alfa-beta-idrossiprogesteroidi ematici: determinazione e significato in Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostetr. Ginecologia, I959, 82, fasc. 4, 5, 6.

I06. LEPAGE F. SUREAU CL. GALULA M.

De la stérilisation chirurgicale à la stérilisation médicamenteuse temporaire.
Maternité, Avril I964.

I07. MAC GINTY D. A. et al.

Effect of local application of progesterone on the rabbit uterus.
Endocrinology I939, 24, 829-832.

I08. MAC GINTY D.A. et DJERASSI C.

Some chemical and biological properties of I9-nor- I7-ethinyltestosterone.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 500-5I5.

I09. MAC PHAIL M.K.

The assay of progestin.
J. Physiol. I934, 83, I45-I56.

II0. MADJEREK Z. et al.

Allyestrenol a pregnancy maintening oral gestagen.
Acta Endocr. I960, 35, 8-I9.

III. MANAUTOU J. M. GOLDZIEHER J. W.

Human endometrial activity of several new derivates of I7 acetoxy-progesterone.
Fertility and Sterility, I3/2, I69, I962.

II2. MAROIS M.

Action d'un progestatif actif par voie bucale, la dydrogestérone, sur la corne utérine de la lapine.
Bull. Acad. Nat. Med. I962, I46, 324-328.

II3. MAROIS M.

Maintien de la gestation chez la rate sous l'action d'un progestatif actif par voie buccale: la dydrogestérone.
Bull. Acad. Nat. Med. I962, I46, 329-334.

II4. MARRIAN G. F.

Métabolisme de la progestérone in La Fonction Lutéale,
Masson Ed. Paris I954.

II5. MASTERS W. H. et ALLEN W. M.

Female sex hormone replacement in the aged woman.
J. Geront. I948, 3, I83.

II6. MIAYKE T. et PINCUS G.

Progestational activity of certain I9-norstéroids and progesterone derivatives.
Endocrinology I958, 63, 8I6-824.

II7. MORICARD J. A.

Critères morphologiques utérins et vaginaux de l'exploration cyto-hormonale dans la phase lutéale in La Fonction Lutéale,
Masson Ed. Paris I954.

II8. MORICARD R. et MORICARD F.

Modification ultra-structurale provoquée par l'équilibre oestrogène-progestogène dans l'endomètre humain (microscopie électronique et radio-isotopes).
Condrès des Endocrinologistes de Langue Française, Beyrouth, sept. I963.

II9. MORRIS J. A.

Physiological conception with norethynodrel.
Amer. J. Obst. Gynec. I96I, 82, 428-436.

I20. NETTER A. et SALOMON Y.

Les nouveaux progestatifs de synthèse.
Rev. du Prat. I963, I3, I2, I457.

I2I. NETTER A. LAMBERT, LUMBROSO P.

Effets progestatifs de la méthyloestrénolone.
C. R. Soc. Franç. Gynec. n° 9 déc. 57

I22. NETTER A. YANEVA H. SALOMON-BERNARD Y.

Notre expérience clinique de la dydrogestérone.
C.R. Soc. Fr. Gynéc. 2Ie assise (mai I962)

I23. NOYES R. W. et al.

Dating endometrial biopsy.
J. Fertility and Sterility I950, I, 3-25.

I24. OBER K. G. et FERIN J.

Progestins in the human.
Acad. Press London (Zander)

I25. OVERBEEK G. A. et de VISSER J.

A new substance with progestational activity.
Acta End. I956, 22, 3I8-329.

I26. OVERBEEK G. A. et de VISSER J.

Recherches pharmacologiques avec la méthyloestrénolone.
Ann. Endocrin. I956, I7, 268

I27. OVERBEEK G. A. MADKEREK Z. et de VISSER J.

The effect of Lynestrenol on animal reproduction.
Acta Edn. I962, 4I-35I.

I28. PALMER R.

Les signes cliniques d'activité de la progestérone.
Ann. Endocrinol. I944, 5, I37

I29. PINCUS G.

Ethynodiol diacetate as a new highly potent oral inhibitor of ovulation.
Science I38, n° 3538, I962.

I30. PINCUS C. et al.

Effects of certain I9-norsteroids on reproductive processes in animal-
Science I956, I24, 890-89I.

I3I. PINCUS G. et al.

Studies of the biological activity of certain I9-norsteroids in fema-
le animals.
Endocrinology, I956, 59, 695-707.

I32. PINCUS G.

Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction
and early development in mammals.
Acta Endocr. I956, 23, (suppl. 28), I8.

I33. PINCUS G. et al.

The bioassay of progesterone.
Endocrinology I957, 6I, 528-533.

I34. PINCUS G. et al.

Effects of certain I9-norsteroids upon reproductive processes.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 677-690.

I35. RAKOFF A. E.

Symposium on new steroids compounds with progestational activity.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 479-804.

I36. REERINK E. H. et al.

A new class of hormonally active steroids.
Nature, I960, I86, I68-I69.

I37. RICHARD L. et al.

Metabolic effects in man of steroids with progestational activity.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 588-598

I38. RINGOLD H. J. et coll.

Synthesis of 6 methyl hormone analog.
J. Org. Chem. I957, 22, 99.

I39. ROBEY M. et coll.

Presse Médicale I2 mars I960.

I40. ROBEY M., PIAUX, DUFLOUX.

Etude expérimentale des Progestatifs de synthèse.
Gynéco. et Obstétrique, I959, I959, 58, 3 ,253.

I4I. ROCK J. et al.

Effects of certain I9-norsteroids on the normal human menstrual cycle.
Science I956, I24, 89I-893.

I42. ROCK J.

Synthetic progestins in normal human menstrual cycle.
Recent progress in Hormone Research, I957, I3, 323-346.

I43. ROLAND M.

Effects of Norethynodrel on the human endometrium.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 638-648.

I44. ROMAN C.

Destin de l'ovaire unique.
Rev. Fr. Gyn. et Obst. I947, 42, 77-I3I.

I45. RUBIO B.

Progestational activity of two new compounds.
Intern. J. Fertility, I96I, 6, 375-383.

I46. SALA G.

Effetti biologici dei nuovi progestativi. Rapporti fra structura ed azione in Symposium "Progesterone e Progestativi".
Ann. Ostet. Ginecol. I959, 82, fasc. 4,5,6.

I47. SAUNDERS F. J. et DRILL.

Some biological activities of I7-ethinyl and I7-alkyl derivatives of I7-hydroxysterones.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 5I6-53I.

I48. SAUNDERS F. J. et al.

On the progestational activity of norethinodrel.
Endocrinology, I957, 60, 804-805.

I49. SCHOLER H. F. L. et WACHTER A. M. de:

Biological properties of 9, I0 isomeric steroids. I. Progestational activity of 9 bêta, I0-alpha steroids. Acta Endocr. I960,35,I88-I96.

I50. SCHOLER H. F. L. REERINK E. H. et WESTERHOF P.

Pharmacological-properties of some 9-bêta, I0-alpha steroids;-hormones (retrosteroids).
Advance astracts First Inter. Congress. Endocr. Copenhagen I960, n° 46I, 9I7.

I5I. SCHOLER H. F. L.

The pregnancy maintining activities of 6-dehydro-retro-progesterone.
Intern. Congress on Hormonal Steroids, Milan, mai I962.

I52. SCHOLER H. F. L. et al.

The progestational effect of a new series steroids.
Acta Physiol. Pharm. Nederland, I960, 9, I34.

I53. SHAH P. N. et al.

Histochemical reactions in the human endometrium following administration of I7-ethinyl-estrenolone.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 6I7-627.

I54. SIMON P.

Etude comparative des effets dépresseurs sur l'activité ovarienne du norethinodrel et du Lynestrenol.
Gyn. Obst. (Paris) I964, 63, 5, 637.

I55. SOUTHAN A.

A comparative study of the effect of the progestational agents in the human menstrual abnormalities.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 666-676.

I56. STAVELY H. E.

Preparation of a pregnane compound from dehydroandrosterone.
J.A.C.S. I939, 6I, 79.

I57. STUCKI J. C. et al.

Biological activity of a new potent progestational agent, 6-alpha-methyl-I7-alpha-acetoxyprogesterone.
J. Cl. Endoc. Metab. (sous-presse).

I58. SUCHOWSKY G. K. et JUNKMAN K.

A study of the virilizing effect of progestogens in the female fetus.
Endocrinology I96I, 68, 34I-349.

159. SMYTH C. I. M.

Progestogens and their clinical use.
Brit. Med. J. (I),I960, 48-49.(I), I960, I2I-I22.

160. TAUSK M.

Quelques remarques sur les substances progestatives.
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst. I958, 28, 4I9-422.

161. TILLINGER K. G. DICZFALUSY E. BISHOP P. M. F. et BORELL U.

Studies on a new class of orally acrive progesterone analogues (retrosteroids) in amenorrheic women. Advance abstract.
First Int. Congress Endocr. Copenhagen I960, n°462, 9I9.

162. TILLINGER K. G. et DICZFALUSY E.

Progestational activity of steroisomeric progesterone-analogues following oral administration in amenorrhea. Acta Endocr. I960, 35, I97-203.

163. TYLER E. T. et OLSON H. J.

Clinical use of new progestational steroids in fertility.
Ann. N.Y. Acad. Sc. I958, 7I, 704-709.

164. VAGUE J. THEMINE MORHANGE A. et MILLER G.

Essais cliniques de la 6-déhydro-retro-progestérone. Marseille Médical, juillet I962.

165. VELARDO J. T.

Biological action of I7-alpha-hydroxyprogesterone-I7-n- caproate on the reproductive processes of the rat. Ann.N.Y.Acad.Sc.I958,7I,542-554

166. VILLEDIEU P. et MOUSSELON J.

Un nouveau progestatif de synthèse: la dydrogesterone.
Presse Médicale 9 Février I963, p. 337.

167. VILLEDIEU P.

Les progestatifs de synthèse en gynécologie.Revue du Practicien I4,,1er janvier I964.

168. VORIS S.

Acquisitions récentes en thérapeutique hormonale.
Rev. Fr. Gyn. Obst. I960, 55, 559-582.

I69. VOKAER R.

L'insuffisance lutéale.
Rapport de la 7ème Réunion des Endocrinologistes de Langue Française, I963.

I70. VOKAER R. et BAYOT D.

L'endomètre humain sous l'action des norstéroïdes.
Table ronde de l'Information Thérapeutique 2, n° 6, I964.

I7I. VOKAER R. et FERIN J.

La 6-dehydro-retro-progesterone.
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst. I96I, 3I, 43I-443.

I72. WESTERHOF F. et REERINK E. H.

Investigations on sterols. The syntheses and properties of 9-bêta-I0-alpha-androstanes.
Rec. Trav. Schim. I960, 79, 794-806.

I73. WILKINS L.

Masculinization of the female fetus due to use of orally given progestins.
J.A.M.A. I960, I72, I028.

I74. WILKINS L. JONES H. W. Jr. HOLMAN G. H. et STEMPFEL R. S. Jr.

Masculinization of the female fetus associated with administration of progestins during gestation: non-adrenal female pseudohermaphrodotism.
J. Clin. Endocr. Metab. I958, I8, 559.

I75. ZANDER J.

Gestagens in human pregnancy in Recent Progress in the Endocrinology of reproduction.
I959, 255-282, Acad. Press, New York and London , Lloyd Ed.

I76. ZARA M. et col.

Etude d'un nouvel anabolisant: la norethandrolone.
L'Hôpital I96I, 72I, 378.

177. BARROW M. X. et al.

Comparative potency of several progestogenic compounds in a battery of different biological tests.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 1958, 71, 532-541.

178. ZONDEK B. et al.

Hémorragie utérine provoquée par la progestérone.
Amer. J. Obst. Gynec. 1940, 40, 391-399.

179. ZONDEK B. et al.

Fertility and sterility, 1955, 6, 523.

Vu, le Président de Thèse

Pr. F. LEPAGE

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. G. CORDIER

Vu, et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

Nous remercions les Laboratoires BIOSEDRA
qui ont bien voulu réaliser l'impression de
cette thèse.